

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES D'ORSAY

UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES NATURELLES

PAR

Jean DELAHAYES

1^{re} Thèse :

**Étude des mouvements d'ions dans le cœur de
mammifères.**

2^{me} Thèse :

Propositions données par la Faculté

SOUTENUES LE OCTOBRE 1968, DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

MM. P. H. BENOIT : PRÉSIDENT

E. CORABŒUF

F. CHEVALLIER

P. GUILBAULT

} EXAMINATEURS

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES D'ORSAY

UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES NATURELLES

PAR

Jean DELAHAYES

1^{re} Thèse :

**Étude des mouvements d'ions dans le cœur de
mammifères.**

2^{me} Thèse :

Propositions données par la Faculté

SOUTENUES LE OCTOBRE 1968, DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

MM. P. H. BENOIT : PRÉSIDENT

E. CORABŒUF

F. CHEVALLIER

P. GUILBAULT

} EXAMINATEURS

232317



- A V A N T - P R O P O S -

Le présent travail a été exécuté au

LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE COMPAREE

FACULTE DES SCIENCES d'ORSAY

=====

A ma Femme

A ma fille

A mes parents

A mes frères et soeurs.

A mon Maître

Monsieur le Professeur E. CORABOEUF



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554033_0002

A mon Président de Thèse,

Monsieur le Professeur P.H. BENOIT.

A Monsieur le Professeur F.CHEVALLIER

A Monsieur le Professeur P.GUILBAULT.

A mon Maitre, Monsieur le Professeur E.CORABOEUF
qui m'a accueilli avec bienveillance dans son Laboratoire,
j'exprime mes sentiments de profonde gratitude. Sa grande
érudition, ses suggestions et ses critiques m'ont été d'une
aide précieuse dans la réalisation de ce travail. J'aimerais
lui dire ici toute mon admiration et mon attachement.

Je remercie Monsieur le Professeur P.H. BENOIT qui m'a
fait l'honneur de bien vouloir accepter de présider ce jury.
Je voudrais également le remercier des marques de sympathie
dont il m'a si souvent honoré.

Je suis reconnaissant à Monsieur le Professeur F.CHEVALLIER
qui a bien voulu examiner ce travail. Je tiens à l'assurer de
mon profond respect.

J'exprime toute ma gratitude à Monsieur le Professeur P.
GUILBAULT qui m'a initié aux techniques de l'électrophysiologie.
Son aide généreuse et sa haute compétence scientifique m'ont
été d'un grand secours dans la réalisation de ce travail.

- I N T R O D U C T I O N -

L'étude des mouvements d'ions au moyen de radioisotopes représente le complément logique et indispensable des études électrophysiologiques puisque les courants électriques dans les systèmes vivants sont nécessairement engendrés par des déplacements d'ions. Dans le cas du tissu cardiaque, une telle étude s'avérait doublement indispensable : en effet, le problème de l'existence d'une fuite cyclique d'ions, qui paraissait avoir été, voici une dizaine d'années, résolu par l'affirmative, a été entièrement remis en question au cours des dernières années ; d'autre part des développements électrophysiologiques récents ont abouti à diverses suggestions ou conclusions qu'il importait de contrôler en effectuant des mesures directes de mouvements d'ions radioactifs. Ces deux points représentent l'essentiel de notre travail. Par ailleurs, il nous a paru nécessaire de ne pas nous limiter à l'étude d'une seule espèce animale dans la mesure où de nombreux travaux antérieurs ont bien démontré l'existence de différences importantes dans le comportement physiologique du coeur d'espèces pourtant voisines. Une telle limitation risque, en effet, de suggérer des généralisations arbitraires, sources de confusions et de résultats contradictoires. Le fait que de nombreux travaux comportant l'emploi de radioisotopes aient été préalablement effectués sur la grenouille nous a amené à réaliser certaines expériences sur ce matériel. Mais il nous a paru utile de ne pas nous borner à cette espèce et d'étendre

nos recherches aux vertébrés supérieurs dont l'étude nous paraît autoriser de manière plus valable d'éventuelles comparaisons avec l'espèce humaine. Nous avons donc retenu essentiellement deux espèces de Mammifères, le rat et le cobaye qui présentent l'avantage d'avoir déjà fait l'objet de nombreuses recherches (CORABOEUF KAYSER et GARGOUIL, 1956 ; GARGOUIL, 1958 ; CORABOEUF, 1960 ; GUILBAULT et CORABOEUF, 1962 ; CORABOEUF, 1963 ; GUILBAULT, 1966).

De manière plus précise nous avons envisagé dans le présent travail, d'une part l'étude comparée des mouvements cycliques de potassium et de sodium dans les myocardes ventriculaires de rat et de cobaye, d'autre part l'étude de l'influence de la concentration extracellulaire en ions H^+ sur le comportement cardiaque de ces deux espèces.

Un premier chapitre est consacré à l'étude des efflux de potassium et de sodium radioactifs au cours d'un cycle cardiaque. Après un bref exposé des connaissances acquises antérieurement dans ce domaine, nous décrivons les techniques utilisées dans cette étude. La présentation de nos résultats est suivie d'une discussion dans laquelle nous comparons nos tracés à ceux des autres auteurs et nous tentons d'expliquer les différences observées entre le rat et le cobaye.

Dans un second chapitre, nous abordons l'étude de l'influence du pH extracellulaire sur les réponses mécanique et électrique de différentes préparations ventriculaires de rat et de cobaye, et sur les mouvements de ^{42}K et de ^{47}Ca dans ces préparations. Dans cette étude, nous avons préféré au ^{45}Ca couramment utilisé en biologie mais d'émission trop peu pénétrante pour permettre un comptage externe, le ^{47}Ca qui permet, au contraire, de suivre d'une façon continue les échanges calciques au niveau du myocarde maintenu en survie.

Nous avons, dans un troisième chapitre, étudié les effets de l'ouabaine et les avons comparé à ceux des milieux alcalins qui exercent également un effet inotrope positif marqué.

La discussion constitue une tentative d'explication des relations existant entre les variations de la force contractile, de l'activité électrique et des mouvements d'ions d'une part, et des différences observées dans le comportement des coeurs de rat et de cobaye, d'autre part.

C H A P I T R E I

ETUDE DES MOUVEMENTS DE POTASSIUM ET DE SODIUM AU COURS

DU CYCLE CARDIAQUE CHEZ LE RAT ET LE COBAYE

- H I S T O R I Q U E -

BERNSTEIN (1902 - 1912) tenta, le premier, d'expliquer l'existence du potentiel de repos, par l'assymétrie dans la distribution des ions de part et d'autre de la membrane cellulaire. Le développement de techniques nouvelles a conduit à des données plus précises sur un nombre croissant de cellules de tout type. Parmi ces techniques, la plus importante est la méthode d'enregistrement électrophysiologique endocellulaire (HODGKIN et HUXLEY, 1939; GRAHAM et GERARD, 1946; etc....) qui a permis de recueillir un grand nombre de données sur le potentiel de repos et le potentiel d'action.

En 1941, BOYLE et CONWAY proposent, comme BERNSTEIN, une théorie basée essentiellement sur des études concernant le muscle squelettique et capable de rendre compte des propriétés électriques de la membrane cellulaire . Selon ces auteurs, la membrane cellulaire de fibres musculaires striées est perméable aux ions potassium et chlore et relativement imperméable aux ions sodium et aux anions intracellulaires ; les ions potassium et chlore sont distribués de part et d'autre de la membrane selon un équilibre de DONNAN tel que

$$\frac{(K)_i}{(K)_e} = \frac{(Cl)_e}{(Cl)_i}$$

où $(K)_i$ et $(Cl)_i$ sont les concentrations intracellulaires des

ions K^+ et Cl^- et $(K)_e$ et $(Cl)_e$ leurs concentrations extracellulaires. En 1939 COLE et CURTIS étudient l'impédance membranaire au cours d'un seul potentiel d'action. En 1943, GOLDMAN, propose une théorie dite du champ constant rendant compte de certaines propriétés rectificatrices des membranes. Les transports actifs et passifs sont étudiés par USSING (1949 a, b - 1951). L'hypothèse du champ constant reprise par HODGKIN et KATZ en 1949 prélude à la théorie de HODGKIN et HUXLEY (1952, a....d) selon laquelle, la distribution des ions au repos est maintenue par un transport actif de sodium vers l'extérieur de la cellule, capable de compenser l'entrée de cet ion intervenant au cours de chaque potentiel d'action. Cette théorie est basée principalement sur des données obtenues sur l'axone géant de seiche ; elle explique, comme le proposait BERNSTEIN lui-même, le potentiel de repos par l'existence d'une perméabilité dominante pour le potassium ("pile au potassium") et le potentiel d'action par des changements de perméabilité membranaire consistant, en particulier, en l'établissement d'une brève phase de perméabilité dominante pour le Na^+ .

Ce ne sont cependant pas seulement les phénomènes observés sur le tissu nerveux qui ont attiré l'attention. Pendant ces vingt dernières années, un grand nombre de données ont été obtenues sur le tissu conducteur et le muscle cardiaque. CORABOEUF et WEIDMANN (1949 a et b) enregistrent pour la pre-

mière fois l'activité électrique du tissu cardiaque (tissu de Purkinje) ; WOODBURY, WOODBURY et HECHT (1950), WOODBURY, HECHT et CHRISTOPHERSON (1951) enregistrent l'activité électrique du coeur de grenouille ; DRAPER et WEIDMANN (1951) étudient le tissu conducteur du coeur de veau. De nombreux autres travaux concernant ces problèmes ont été publiés depuis par BROOKS, HOFFMAN et ORIAS (1955), WEIDMANN (1956), SCHUTZ (1958), CARMELIET (1961), TRAUTWEIN (1963) etc....

En se basant sur les données électrophysiologiques particulières concernant le tissu conducteur et le tissu myocardique, WEIDMANN (1956), CORABOEUF et coll. (1958), WOODBURY et BRADY (1960) et surtout NOBLE (1960 - 1962) étendent au tissu cardiaque la théorie de HODGKIN et HUXLEY. Ils proposent des schémas de variations possibles des conductances pour les ions sodium et potassium au cours du potentiel d'action cardiaque.

Tous ces travaux conduisent à penser qu'il existe dans les tissus excitables une corrélation entre les flux ioniques et l'activité électrique. Divers auteurs ont mesuré directement ces flux : les travaux de KEYNES (1951), de KEYNES et LEWIS (1951) concernent la mesure des flux de ^{24}Na et de ^{42}K dans le cas du tissu nerveux ; ils permettent d'établir que la vitesse d'incorporation du traceur dans l'axone est plus

grande pendant la stimulation qu'au repos. L'efflux de traceur est également plus rapide quand le nerf est stimulé. Des résultats semblables sont obtenus par TASAKI, TEORELL et SPYROPOULOS (1961) sur le nerf de seiche. La perméabilité des fibres de Purkinje au potassium est étudiée en 1961 par CARMELIET. En 1963, HAAS, GLITSCH et TRAUTWEIN montrent que la vitesse d'efflux du ^{24}Na est plus grande sur un coeur en activité que sur un coeur arrêté. Plusieurs autres auteurs étudient les vitesses d'influx et d'efflux du sodium et du potassium : HARRIS (1957), HODGKIN et HOROWICZ (1959), RAYNER et WEATHEHALL (1959), sur le muscle de grenouille ; JOHNSON et HUMPHREY (1960) sur le myocarde de lapin ; BURROWS et LAMB (1962) sur des cultures de tissu cardiaque embryonnaire de poulet.

Les expériences citées ci-dessus ne peuvent fournir d'informations sur l'existence possible de relations entre les flux ioniques et les différentes phases du cycle cardiaque. Le fait de ramener à une seule réponse des variations établies pour une certaine période d'activité (KEYNES 1951, SPYROPOULOS et TASAKI 1961) sur l'axone de seiche ne permet évidemment pas de décider si de telles variations sont cycliques ou continues. Par contre, WILDE et O'BRIEN (1953) mettent en évidence l'existence d'une augmentation de l'efflux de ^{42}K pendant la phase de repolarisation (onde T de l'électrocardiogramme) du coeur de tortue. DANIELSON, ÖBRINK et SJOSTRAND (1961, 1962)

étudiant les efflux de ^{24}Na et de ^{42}K sur des préparations auriculaires et sinusales de grenouille, mettent également en évidence une augmentation de l'efflux de ^{24}Na à la fin de l'activité cardiaque et une augmentation de l'efflux de ^{42}K répartie sur une partie plus importante du cycle. LORBER et coll. (1962) observent des résultats similaires sur du lambeau ventriculaire de grenouille ; LAMB et MAC GUIGAN (1965 - 1966) voient, au contraire, une diminution de l'efflux de ^{42}K pendant le potentiel d'action, l'évolution de ^{24}Na étant la même que celle décrite par DANIELSON et coll. , c'est-à-dire une augmentation de cette fuite précédée par une phase de légère dépression. Ces résultats sont discutés par SJOSTRAND (1964), par PAK et coll. (1966) et plus récemment, encore, par LAMB et MAC GUIGAN (1968). Tous ces auteurs expliquent les augmentations cycliques observées par des artéfacts d'origine mécanique sans pouvoir, néanmoins, donner une interprétation de l'aspect biphasique de l'efflux de ^{24}Na

Un moyen d'étudier l'influx d'ions radioactif dans une préparation consiste à suivre les variations de radioactivité dans la préparation elle-même. De telles études ont été réalisées par HARRIS (1953), SCHREIBER (1956), JOHNSON (1957), SHANES (1958), CARMELIET (1961), TASAKI (1963),

GARNIER et coll. (1965), MULLER (1965). Cependant, ces méthodes ne peuvent être utilisées si l'on veut analyser la radioactivité de la préparation pendant de brefs intervalles de l'activité cardiaque. Toutefois, SJOSTRAND (1962 - 1963 - 1964), DANIELSON et SJOSTRAND (1963) mettent en évidence des variations de radioactivité sur des préparations de sinus veineux et d'atrium de grenouille baignés alternativement par du liquide physiologique radioactif et par une huile de silicone très fluide, ceci plusieurs fois au cours d'un même cycle dont la durée est de l'ordre de la seconde à basse température.

- T E C H N I Q U E S -

I - MOUVEMENTS D'IONS AU COURS DU CYCLE CARDIAQUE.

Notre expérimentation concerne les lambeaux ventriculaires droits de rat et de cobaye perfusés par voie coronaire au moyen de liquide physiologique maintenu à 24°C.

A) Prélèvement du coeur

Le coeur est prélevé après que l'animal ait été rapidement sacrifié soit par décapitation, soit par un choc sur la nuque. Le thorax est ouvert et le coeur, excisé le plus rapidement possible, est placé dans une coupelle contenant du liquide physiologique hépariné et oxygéné ; une canule remplie de liquide physiologique hépariné et reliée à une seringue contenant une réserve de ce liquide, est introduite dans l'aorte en prenant soin de **ne** pas léser les valvules sigmoïdes ; une ligature est placée sur l'aorte au niveau de la canule. Dès que la ligature est serrée, un peu de liquide physiologique est poussé doucement dans l'aorte afin d'entraîner le sang qui stagne dans le système vasculaire coronarien. Puis l'ensemble est monté sur un appareil de perfusion simplifié, constitué par un réservoir contenant du liquide physiologique oxygéné à 24°C. Le coeur est en relation avec ce réservoir par l'inter-

médiaire d'un tube de polyvinyle. La hauteur entre le niveau de la préparation et celui du liquide contenu dans le réservoir est d'environ 50 cm et définit la pression de perfusion. Le coeur est alors perfusé selon la technique de LANGENDORFF.

B) Dissection du lambeau ventriculaire droit.

Les oreillettes sont sectionnées au niveau des orifices auriculo-ventriculaires. L'artère coronaire gauche est ligaturée à son origine, une autre ligature, enserrant la masse septale, obture l'aorte à sa naissance, au dessous des valvules sigmoïdes, pour éviter toute fuite lors des diverses manipulations ; le ventricule gauche et le septum sont éliminés par section aussi près que possible de la ligature du cône aortique afin de ne conserver que l'aorte et le ventricule droit. Ce dernier, de forme approximativement rectangulaire, reste correctement irrigué, ce que l'on peut vérifier par des injections de sang ou d'encre de chine.

Des expériences de contrôle ont montré qu'une telle préparation survit correctement (activités électrique et mécanique conservées pendant plusieurs heures).

C) Montage du lambeau pour la charge en liquide radioactif.

Le lambeau, constamment perfusé est mis en place sur deux types de supports en plexiglas qui permettent de le manipuler aisément : il y est fixé par des crochets ou des ligatures suivant le type de support.

- Enregistrement de l'activité électrique.

Nous utilisons un support (figure 1) constitué par une tige de plexiglas percée d'un canal central permettant le passage de la canule aortique ; ce canal est légèrement évasé du côté de la préparation afin qu'une partie de l'aorte puisse s'y engager et assurer ainsi un joint étanche empêchant une infiltration éventuelle de liquide entre la canule et la paroi du canal. Ce support est muni de quatre électrodes : deux électrodes de stimulation et deux électrodes pour l'enregistrement de l'électrogramme (figure 1 C) ; ces deux électrodes sont dans un plan perpendiculaire à celui des électrodes excitatrices, afin de limiter au maximum l'artéfact de stimulation. La figure 2 (tracés supérieurs) donne un exemple d'activité électrique de préparations de rat et de cobaye enregistrées sur oscilloscope. Dans le cas du rat, une des électrodes, légèrement enfoncée dans le tissu, permet l'enregistrement d'un potentiel de lésion grâce auquel est évaluée la durée de l'activité, l'onde T étant peu visible sur l'électrogramme à cause de la forme sigmoïde du P.A. de rat (CORABOEUF, KAYSER, GARGOUIL



- Figure 1 -

A - Schéma de la chambre de perfusion montrant le lambeau I sur son support.

p : canule de perfusion ; l. e. : lavage externe du lambeau

B - Coupe de la chambre.

C - Support à l'intérieur duquel est introduite la canule de perfusion du lambeau.

st : électrodes de stimulation ; e : électrodes d'enregistrement de l'activité électrique ; f : crochets de fixation.



- Figure 2 -

Enregistrement de l'activité électrique et de l'activité mécanique de coeur de rat et de cobaye.

En haut - Activité électrique du ventricule droit perfusé de rat (à gauche) et de cobaye (à droite)

Echelle verticale : 1 mV

Echelle horizontale : 100 ms

En bas - Activité mécanique du ventricule droit perfusé de rat (à gauche) et de cobaye (à droite)

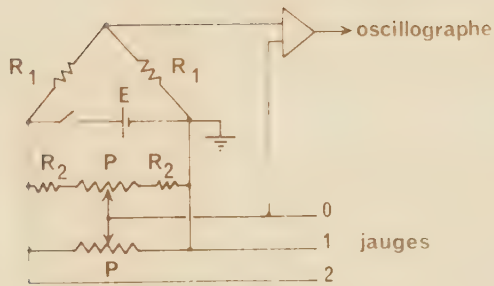
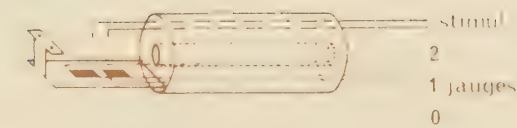
Echelle verticale : tension de 1 gramme

Echelle horizontale : 200 ms

1956 b). Dans le cas du cobaye, l'onde T est bien visible et permet d'évaluer aisément la durée du P.A. cardiaque (GARGOUIL 1958, WOODBURY et BRADY 1956).

- Enregistrement de l'activité mécanique

Dans quelques expériences, nous avons enregistré l'activité mécanique en utilisant un deuxième type de support. (figure 3). Celui-ci comporte deux électrodes de stimulation et un transducteur à jauges de contrainte. Ce transducteur est constitué par une lame d'acier inoxydable formant potence, sur laquelle sont collées deux jauges de contrainte. L'ensemble est enrobé dans une matière plastique au silicone très souple (CAF 4, RHONE POULENC). Ces jauges sont montées en "demi-pont" ; l'une d'entre elles, située au niveau de la contrainte, est seule active ; l'autre sert de deuxième élément du demi-pont et, étant placée à proximité de la première est à la même température, précaution importante dans ce genre de montage. L'ensemble est relié à un demi-pont constitué de résistances de même valeur que celle des jauges. Deux potentiomètres permettent l'équilibrage du pont de Wheastone ainsi constitué. Le signal délivré lors des contractions est amplifié au moyen d'un amplificateur continu différentiel de gain 1500, (figure 3). L'extrémité libre du lambeau ventriculaire est fixée au transducteur par deux ligatures. La contraction de la prépara-



- Figure 3 -

Schéma du support utilisé pour l'enregistrement de la contraction du ventricule droit perfusé.

En haut - Schéma du support montrant les électrodes de stimulation et la disposition des jauges de contrainte.

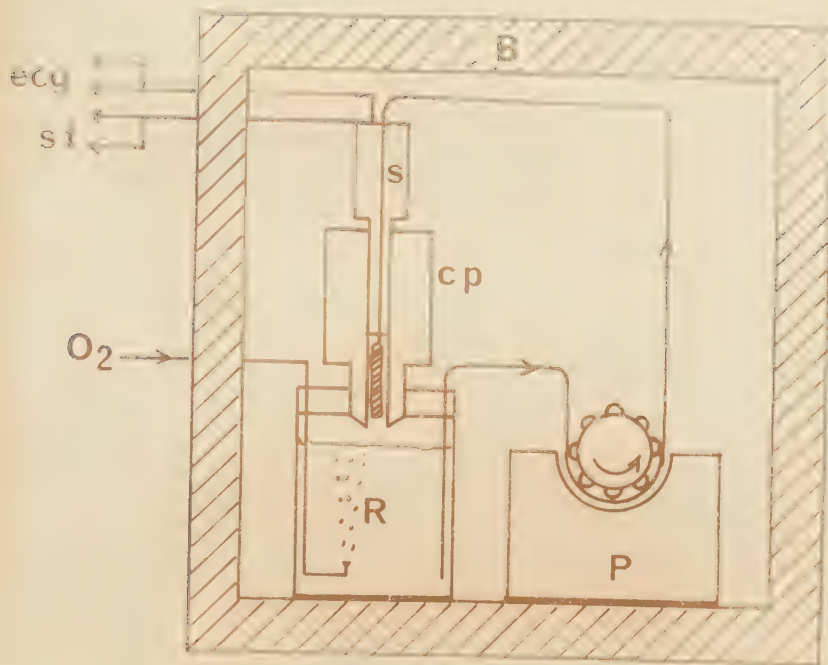
En bas - Schéma du montage qui constitue, avec les jauges de $120\ \Omega$, un pont de Wheatstone.

- $R_1 = 120\ \Omega$
- $P =$ potentiomètres de $1000\ \Omega$
- $R_2 = 2200\ \Omega$
- $E = 1,5\ V$

tion provoque une déformation de la lame au niveau de la jauge active. La figure 2 (tracés inférieurs) donne un exemple d'enregistrement de l'activité mécanique ventriculaire de rat et de cobaye. Dans le cas de lambeaux ayant approximativement la même surface et subissant la même tension de repos, on peut noter que la contraction de la préparation ventriculaire chez le rat produit une tension sensiblement plus grande que chez le cobaye.

D) Charge de la préparation

Le ventricule est introduit dans une chambre de petites dimensions (figure 1, A et B). Le volume libre autour de la préparation est aussi petit que possible ; il a été évalué à environ 180 à 200 μ l. Un ajutage latéral arrive à la partie supérieure de la chambre de perfusion dans le plan du ventricule. L'ensemble constitué par la chambre contenant la préparation est placé au dessus d'un réservoir thermorégulé contenant le liquide radioactif oxygéné. Une pompe à galets munie d'un tube calibré TECHNICON assure la perfusion avec un débit de 2ml/mn en circuit fermé (figure 4). Pendant la charge, qui dure de 60 à 90 mn, le tissu est stimulé à la fréquence de 0,4 impulsion par seconde, et l'activité mécanique ou électrique est enregistrée afin de vérifier l'état de la préparation.



- Figure 4 -

Schéma du circuit de perfusion utilisé lors de la charge de la préparation au moyen de ^{42}K ou ^{24}Na .

B : Blindage de plomb

S : support de la préparation

st : connexions pour la stimulation

cp : chambre de perfusion

R : réservoir contenant le liquide radioactif

P : pompe à galets

ecg : connexions pour l'enregistrement de l'électro-gramme

O₂ : oxygénation

L'ensemble du circuit de charge est entièrement entouré d'un blindage qui assure la protection contre les radiations du liquide de perfusion (l'activité totale dans le réservoir peut atteindre 5 mCi). Le blindage est constitué de briques de plomb à chevrons de 50 mm d'épaisseur ($56,500 \text{ g/cm}^2$)

La composition du liquide de perfusion contient en millimoles par litre :

NaCl	131
KCl	5,6
CaCl ₂	2,16
NaH ₂ PO ₄	0,16
NaHCO ₃	11,6
MgCl ₂	0,24
Glucose	11
Eau bidistillée qsp	1 litre

- Dans les expériences sur le ^{42}K , tout le potassium est remplacé par du potassium radioactif (K42.S1 préparé par le C.E.A., SACLAY).

- Dans les expériences sur le ^{24}Na , 2 à 8 mM de $^{24}\text{Na Cl}$ (Na24.S1 préparé par le C.E.A., SACLAY) sont simplement ajoutés à la solution inactive.

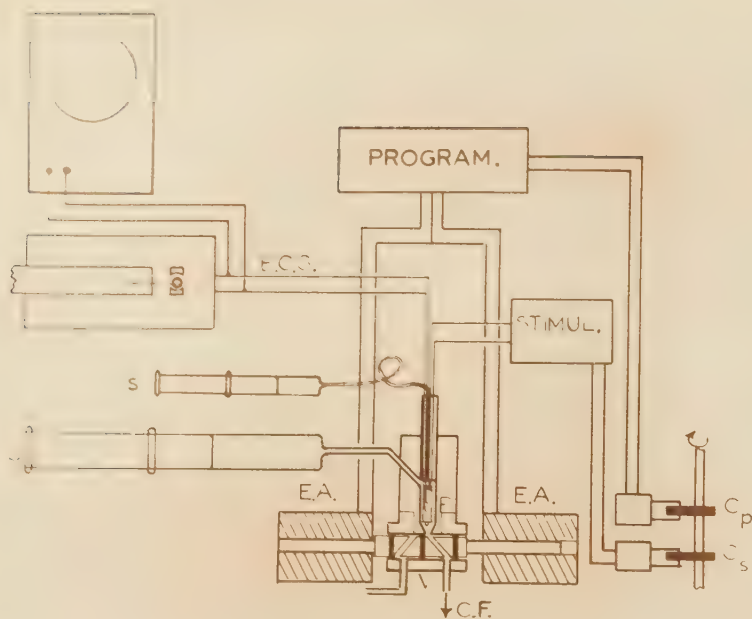
Les activités spécifiques sont respectivement de 6 à 10 mCi/g de Na et 40 à 60 mCi/ g de K.

- Dans un certain nombre d'expériences, une petite quantité de Na_2SO_4 marqué au ^{35}S (S35.S2 préparé par le C.E.A. SACLAY) de haute activité spécifique, est ajoutée au liquide de charge pour l'étude des mouvements extracellulaires d'ions pouvant résulter de la contraction. La quantité de sulfate ajoutée donne une activité spécifique de 2 mCi ^{35}S par 100 ml de liquide physiologique.

L'oxygénation est assurée par un fin bullage d'un mélange de 97% de O_2 et 3% de CO_2 .

E) Collection des échantillons de perfusat pendant les expériences d'efflux de sodium et de potassium

Après la perfusion de charge, le lambeau est lavé pendant 1 mn 30 par perfusion de liquide non radioactif et par circulation de ce même liquide dans la chambre. La chambre est ensuite transférée au-dessus d'un collecteur où la perfusion du lambeau se poursuit au débit constant de 2ml/mn au moyen d'une pompe à seringue (BRAUN type 1833). Un écoulement supplémentaire de liquide physiologique par l'ajutage latéral (à un débit constant de 3,3 ml/seconde), assuré par une grosse seringue mue par un moteur, permet le lavage extérieur du lambeau et l'entraînement rapide du perfusat (figure 5).



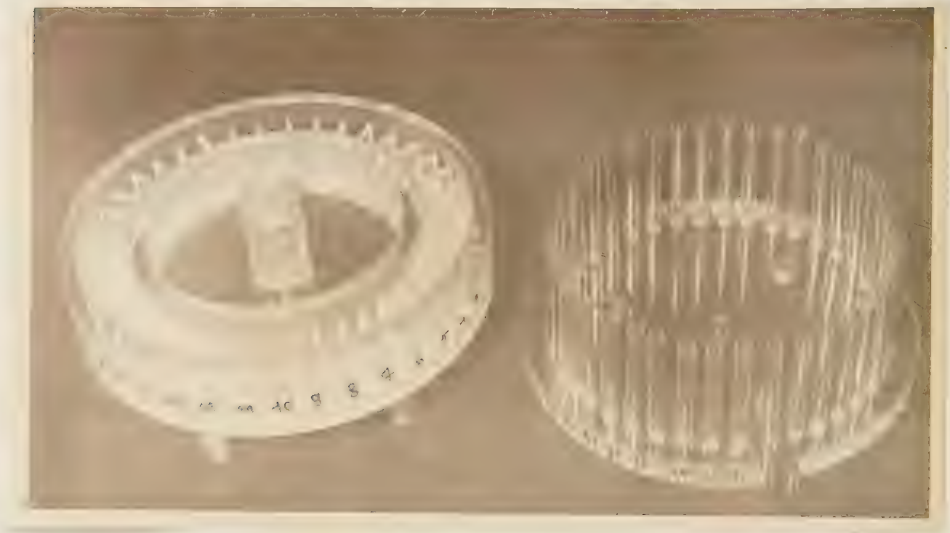
- Figure 5 -

Schéma général de l'installation utilisée pour l'étude des fuites cycliques d'ions.

program. : programmation de l'ouverture et de la fermeture de la vanne électromagnétique ; cp : came commandant la programmation ; v : vanne électromagnétique ; E.A. : électroaimants actionnant la vanne ; E.C.G. : enregistrement de l'activité électrique sur oscilloscope et enregistreur à plume ; s : seringue utilisée pour la perfusion du lambeau ; S : seringue utilisée pour le lavage de la chambre ; P : chambre de perfusion ; C.F. : sortie du perfusat vers le collecteur de fractions.

Le prélèvement des échantillons commence après 2 minutes de lavage. Une vanne électromagnétique fonctionnant en 25 ms permet, à l'instant désiré, de diriger le perfusat vers les tubes du collecteur. Ce collecteur est constitué d'un plateau en plexiglas creusé à sa périphérie d'une saignée séparée par de très fines cloisons en 40 cases indépendantes. Chacune de ces cases communique avec un tube à essai par un orifice formant entonnoir. Les tubes sont maintenus en place à l'aide d'un portoir circulaire que l'on fixe au collecteur (figure 6). L'ensemble est entraîné par un moteur synchrone à la vitesse de 0,4 tour/s.

La stimulation du tissu (choc électrique de 2 ms d'intensité égale à 1,5 fois l'intensité liminaire) est déclenchée à chaque tour du collecteur et au même instant de chaque tour par une came solidaire de l'axe du collecteur et qui agit sur un contact (figure 5). Le prélèvement débute lui-même à un instant déterminé à l'avance par une autre came et se poursuit pendant un nombre de tours prédéterminé (en général 20). A la fin du dernier tour, la vanne revient dans sa position initiale à la même vitesse et le perfusat cesse d'être dirigé vers le collecteur. Chacun des tubes du collecteur reçoit ainsi, à chaque tour, une fraction du liquide physiologique ayant lavé la préparation pendant une période déterminée du cycle cardiaque.



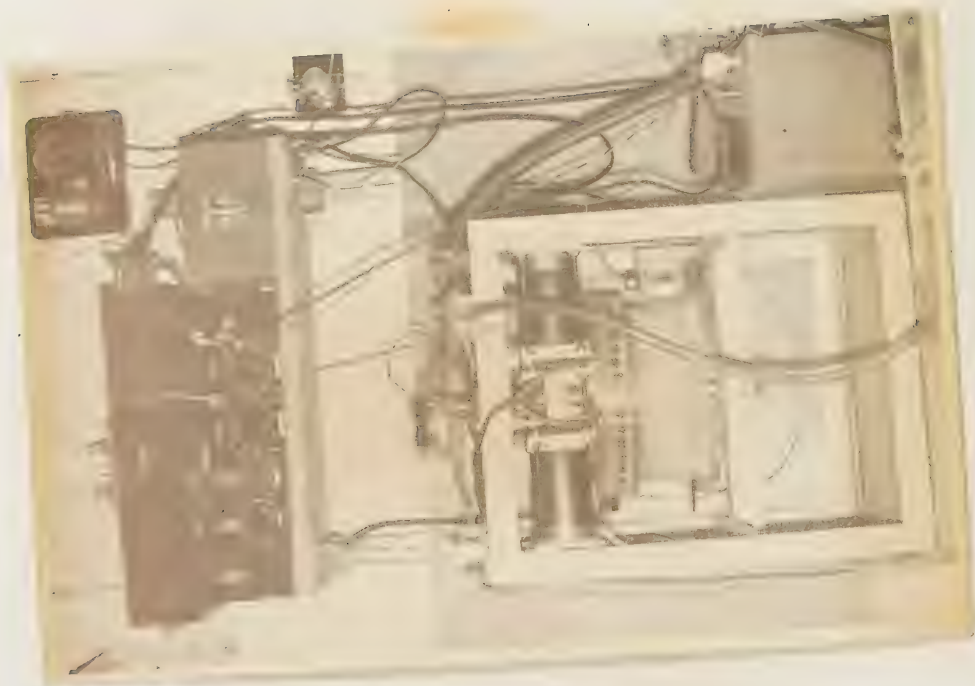
- Figure 6 -

Vue du collecteur de fractions. L'appareil est ici démonté pour montrer la partie supérieure (à gauche) qui permet le fractionnement du perfusat et le portoir à tubes qui s'y adapte (à droite).

Le système décrit ci-dessus a été, dans certaines expériences, remplacé par un système à cellule photoélectrique dans lequel un cache, solidaire du collecteur, interrompt un faisceau lumineux et déclanche, avec un délai réglable, la commande de la vanne électromagnétique et le compte tours. Le système de commande de la vanne agit à son tour avec un délai réglable sur un stimulateur. Il est ainsi possible de régler plus facilement et avec plus de précision, le moment de l'ouverture de la vanne et de la stimulation. L'ensemble comportant le collecteur, la vanne surmontée de la chambre et le système de programmation est représenté sur la photo de la figure 7.

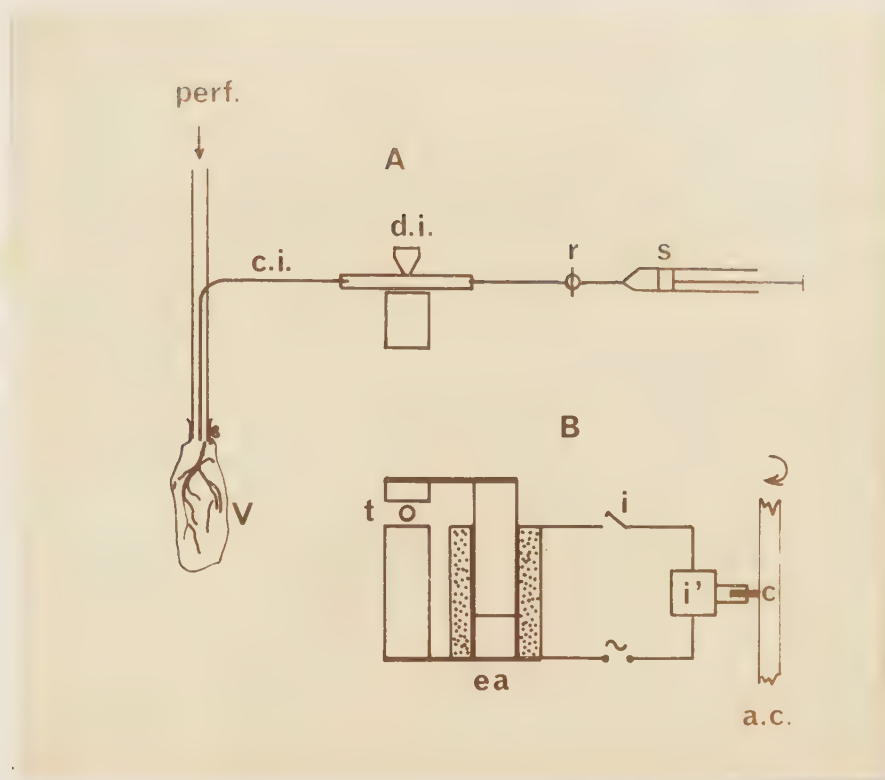
F) Dispositif permettant une injection brève de liquide radioactif dans l'aorte.

Un fin cathéter de polyvinyle, introduit dans la canule jusqu'au niveau de l'ostiole coronaire droite, est relié à un tube souple muni d'un robinet (figure 8). Ce tube, ainsi que le cathéter sont remplis de liquide physiologique radioactif à l'aide d'une seringue avant d'être introduit dans la canule de l'aorte remplie de liquide non radioactif. Un lavage prolongé de la préparation élimine toute trace de radioactivité qui aurait pu y être amenée lors de la mise en place du cathéter. Le tube souple est placé entre les mâchoires d'une



- Figure 7 -

Vue d'ensemble de l'appareillage utilisé lors de l'étude des fuites cycliques d'ions, montrant le collecteur de fractions surmonté de l'électrovanne et, à la partie supérieure, l'ensemble de programmation et de stimulation.



- Figure 8 -

A - Schéma du système d'injection utilisé pour l'étude de la constante de lavage du ventricule perfusé.

perf. : cathéter de perfusion ; ci : catheter d'injection ;
di : dispositif d'injection rapide ; r : robinet ; s : seringue pour remplir le catheter d'injection.

B - Détail du dispositif d'injection.

t : tube souple écrasé lors de la mise sous tension de l'électroaimant e.a. ; i : contact manuel ; i' : contact commandé par la came c solidaire de l'axe du collecteur de fractions a.c.

pince mue par un électroaimant dont le circuit d'excitation est fermé, à la fois par un contact actionné par une came solidaire de l'axe du collecteur de fractions et par un interrupteur manuel. Après la période de lavage, l'injection est réalisée par fermeture de l'interrupteur manuel à un moment quelconque de la révolution du collecteur ; l'excitation de l'électroaimant se produit lorsque la came actionne le contact. Le tuyau souple se trouve alors écrasé et le liquide est brusquement chassé dans l'aorte. La quantité (très faible) de liquide injectée est réglée par la longueur sur laquelle le tuyau est écrasé. Nous avons évalué la durée de l'injection en amenant le cathéter d'injection très près des cases du collecteur et en faisant débiter l'injection au début d'une case puis de plus en plus tard par rapport à cette même case. La durée de l'injection a été évaluée à 30 ms environ.

G) Détermination de la radioactivité des échantillons

L'activité des échantillons contenant du ^{42}K ou du ^{24}Na est comptée sur un spectromètre gamma à passeur automatique (NUCLEAR Type 4216). Ce mode de comptage permet de s'affranchir des variations dues à la géométrie des échantillons puisque ces échantillons sont simplement versés dans les tubes de comptage de l'appareil et que la hauteur de liquide est

pratiquement la même dans chaque tube. En effet, DANIELSON, DELAHAYES et SJOSTRAND (1965), ont montré que sur un tel appareil, à partir d'une certaine hauteur de liquide les variations de comptage pour une même activité totale sont très petites. Après comptage, l'activité des échantillons est corrigée pour la décroissance radioactive en fonction du temps quand cela est significatif et ramenée à l'unité de volume du perfusé par pesée.

Dans le cas des échantillons contenant du ^{35}S , l'activité est comptée sur un compteur Geiger à circulation gazeuse, équipé d'une fenêtre de $150 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (TRACERLAB Type BL 110S). Lorsque les échantillons contiennent également du ^{42}K , ce comptage est effectué après un délai suffisant pour éliminer l'activité du potassium radioactif, soit au moins 10 périodes du ^{42}K (125 heures). La préparation des échantillons de comptage est effectuée par dessiccation d'un ml de chaque fraction collectée dans des coupelles en aluminium.

II - ETUDE DE LA VITESSE D'ECHANGE DU POTASSIUM DANS LE MYOCARDE

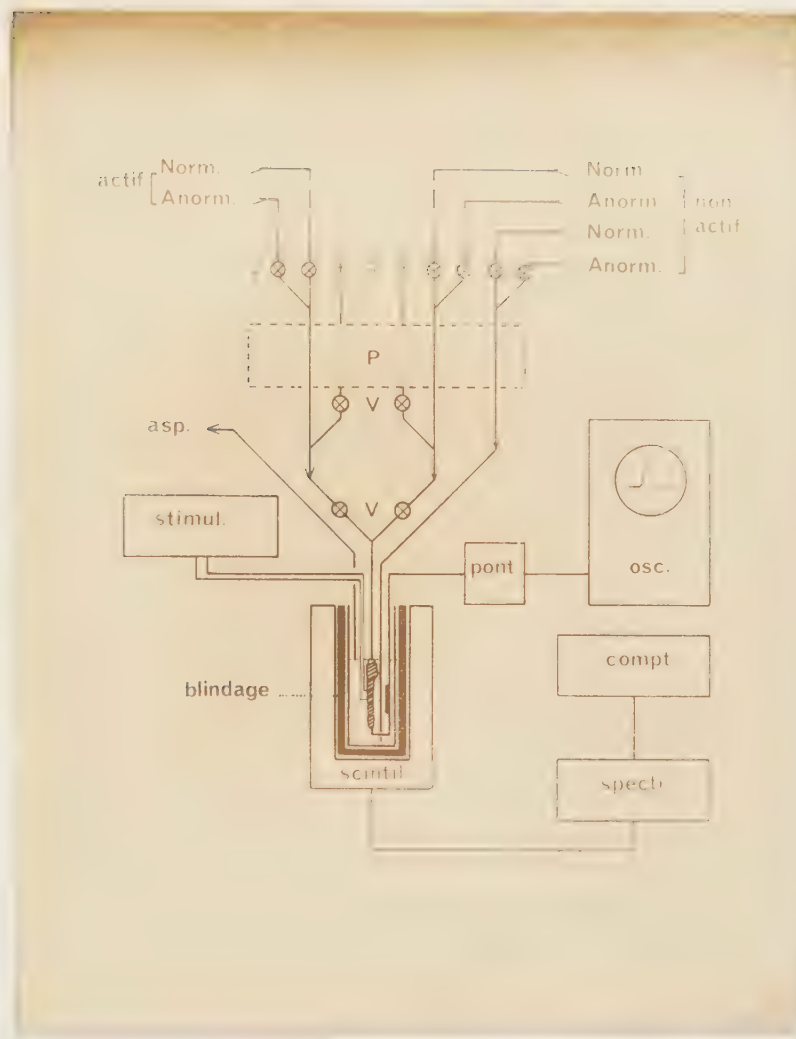
Cette étude est réalisée sur la préparation ventriculaire de rat et de cobaye perfusée par voie coronaire (voir ci-dessus).

Nous utilisons une technique précédemment décrite par SCHREIBER (1956) sur le coeur de grenouille et reprise plus récemment par REVIAL et coll. (1965) sur le coeur de rat. Le schéma général de l'installation est retréprésenté sur la figure 9.

Après dissection, le lambeau ventriculaire est monté sur un support muni d'un transducteur à jauges de contrainte et de deux électrodes de stimulation. L'ensemble est placé dans une petite chambre où un courant de liquide physiologique non radioactif, maintenu à niveau constant par un dispositif d'aspiration, entraîne le perfusat à sa sortie du ventricule. Cette chambre est elle-même entourée d'un blindage de laiton de 2 g:cm^2 afin d'arrêter le rayonnement β de 3,6 MeV du ^{42}K .

L'ensemble est descendu dans le cristal-puits d'un spectromètre γ (NUCLEAR Type 4216) réglé sur une bande d'énergie allant de 1,3 MeV à 2,1 MeV correspondant à l'émission γ du ^{42}K (1,52 MeV). Ce réglage est représenté sur la figure 10.

Ces précautions (blindage de laiton et réglage sur le spectre du ^{42}K) permettent d'éviter les variations de comptage dues à des variations de géométrie de la préparation et dont le rayonnement β serait responsable (DANIELSON, DELAHAYES et SJÖSTRAND, 1965) :

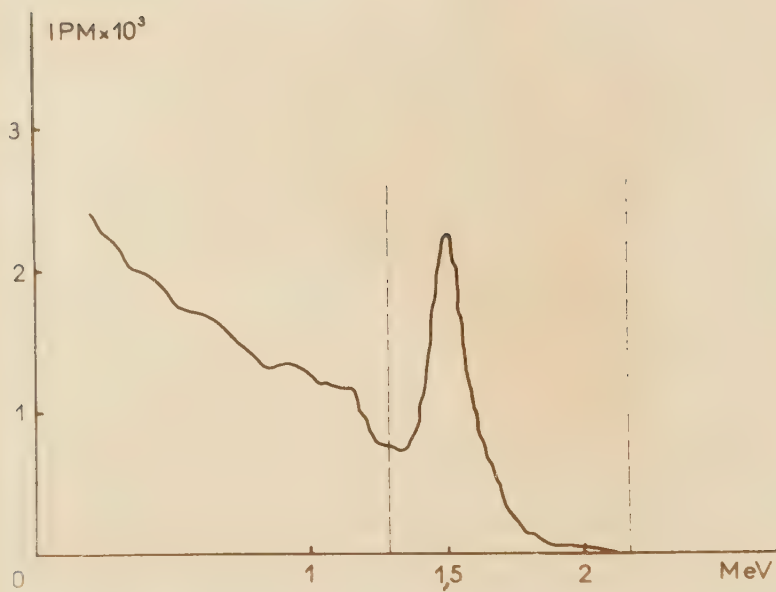


- Figure 9 -

Schéma général du montage utilisé pour l'étude de la vitesse d'échange du potassium dans le myocarde ventriculaire droit de rat et de cobaye.

Sont figurées, à gauche, les voies d'arrivée du liquide radioactif et, à droite, les voies d'arrivée du liquide non radioactif :

V : vannes ; P : pompe à galets ; R : retour du liquide quand une des voies n'est pas utilisée ; asp. : aspiration du liquide d'entraînement ; Scintill. : cristal-puits du compteur à scintillation ; blindage : blindage en laiton pour arrêter le rayonnement β du ^{42}K ; Spectr. : spectromètre ; Compt. : échelle de comptage ; Pont-osc. : enregistrement de la contraction sur oscilloscope par transducteur à jauges de contrainte.



- Figure 10 -

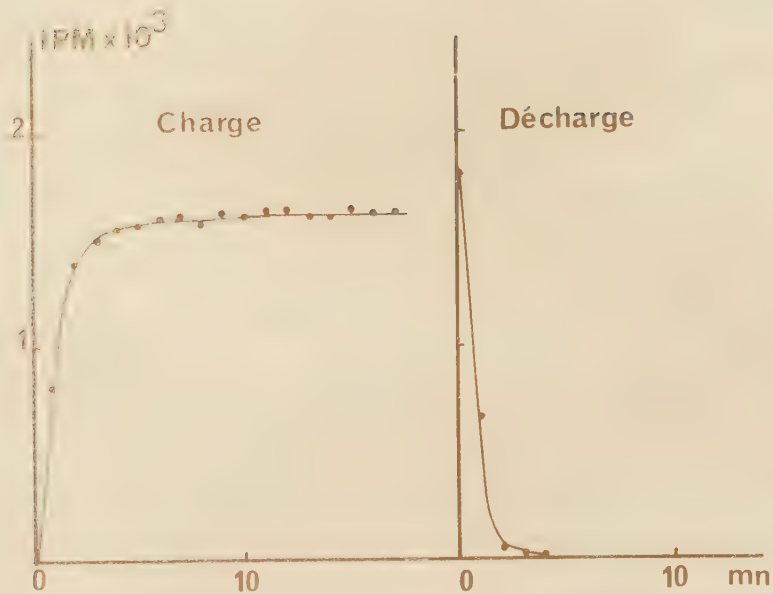
Spectre du ^{42}K . Nous avons figuré en tirets la bande d'énergie dans laquelle le comptage est effectué.

La préparation, en position de charge dans le détecteur, est perfusée à débit constant (2 ml/mn), le débit d'entraînement étant de 18 ml/mn, ce qui assure un lavage efficace du perfusat radioactif à sa sortie du lambeau, comme en témoignent les courbes de la figure 11 : lors de la charge et de la décharge, le régime stationnaire est atteint en 4 à 5 minutes. Un dispositif de vannes, schématisé sur la figure 9, permet de changer éventuellement la composition du liquide de perfusion (au cours des expériences décrites dans le présent chapitre, ce système n'est pas utilisé).

La "charge" du lambeau en potassium radioactif s'effectue par perfusion au moyen de liquide physiologique contenant en général 250 μ Ci de ^{42}K par litre (certaines expériences ont été réalisées avec des activités supérieures, ne dépassant pas toutefois 500 μ Ci par litre).

La "décharge" du lambeau s'effectue en remplaçant le liquide radioactif de charge par du liquide non radioactif.

Pendant ces deux périodes, l'activité totale de la chambre est comptée automatiquement de minute en minute. Les résultats obtenus sont corrigés pour la décroissance radioactive du ^{42}K dont la période est de 12,5 heures, les courbes de charge et de décharge sont ensuite tracées en coordonnées semi-logarithmiques.



- Figure 11 -

Courbes de charge et de décharge de la chambre de perfusion obtenues en l'absence de préparation.

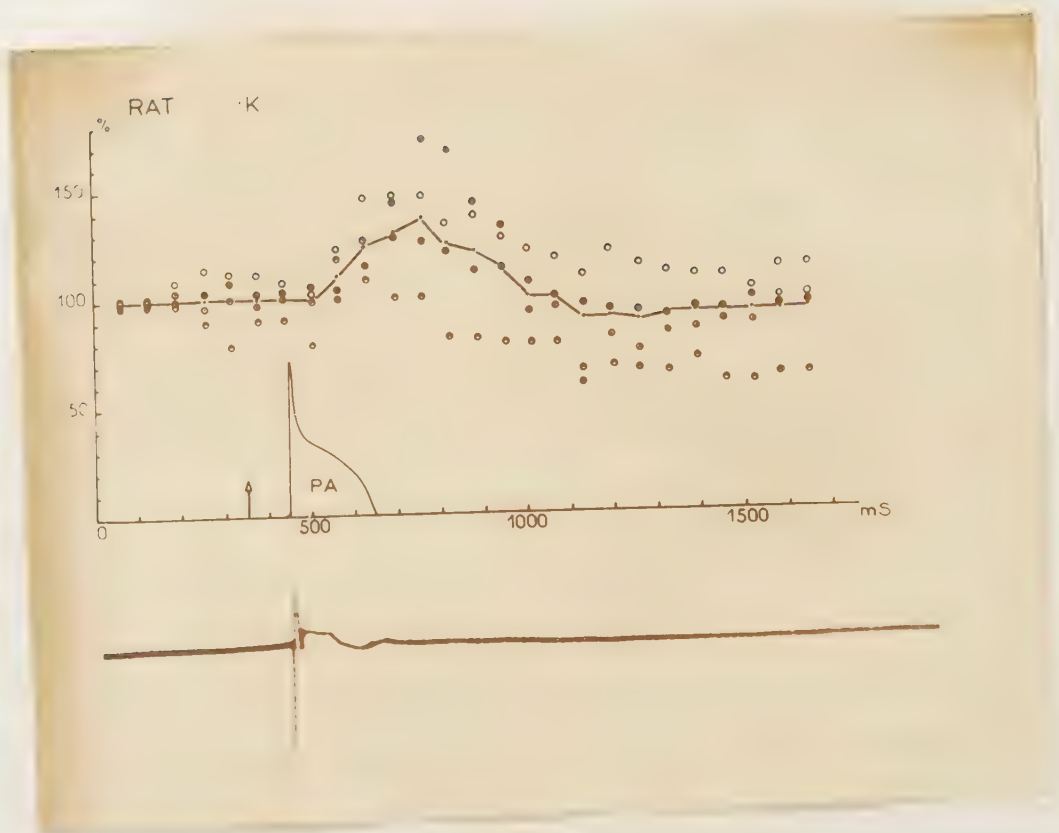
- R E S U L T A T S -

I - ETUDE DES MOUVEMENTS CYCLIQUES D'IONS K^+ ET Na^+ SUR LES PREPARATIONS VENTRICULAIRES DE RAT ET DE COBAYE.

A) Mouvements des ions K^+

Le tracé supérieur de la figure 12 rassemble les résultats de 4 expériences réalisées sur la rat à 24°C. L'activité des différents échantillons est exprimée en pour cent de l'activité moyenne du perfusat recueilli dans le premier tube du collecteur. Ce premier tube représente, dans toutes les expériences de ce type, l'origine des temps (temps zéro). La stimulation du lambeau, indiquée par une flèche verticale, a lieu 350 ms après le temps zéro. Cette série d'expériences met en évidence une augmentation nette de la fuite de ^{42}K qui fait suite à l'activation cellulaire.

Nous avons tenté de déterminer le délai minimum d'apparition de l'accroissement de radioactivité dans les échantillons recueillis en estimant le temps mis par le liquide de lavage extratissulaire pour parcourir l'ensemble du système représenté par la chambre de perfusion et l'ajutage qui lui fait suite. Compte tenu du volume laissé libre par le tissu et du débit de lavage, ce temps a été évalué à 100 ms au maxi-



- Figure 12 -

Fuite de potassium radioactif au cours du cycle cardiaque chez le rat à 24°C.

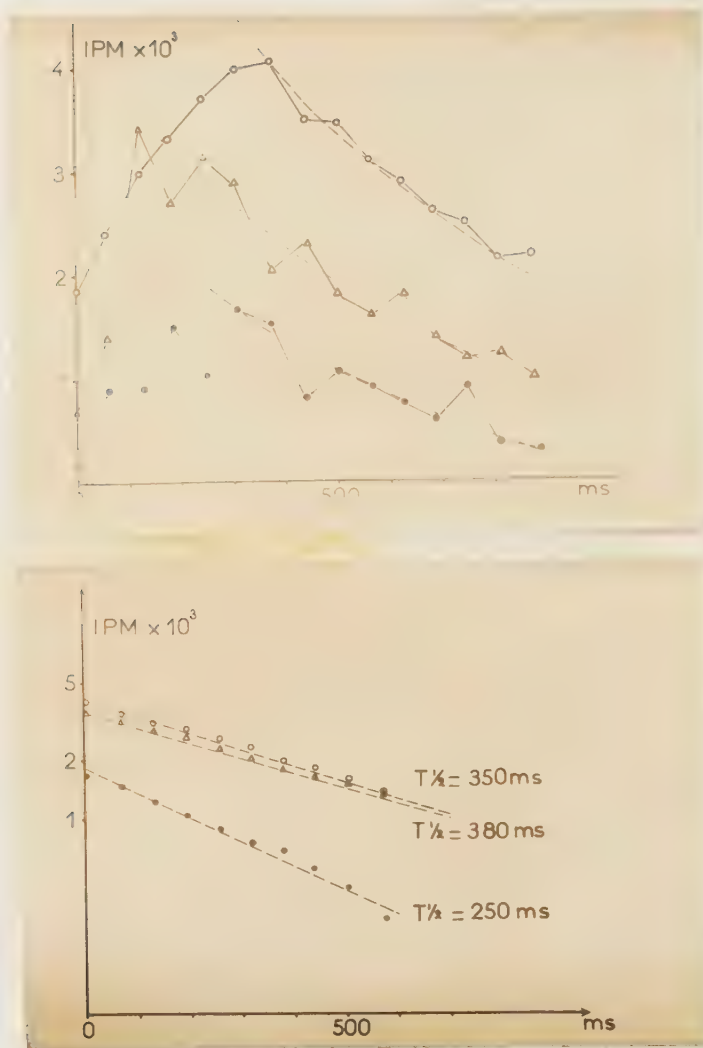
Tracé supérieur : Résultats de quatre expériences. Le trait continu relie les différentes valeurs moyennes. L'activité des différents échantillons est exprimée en pour cent de l'activité moyenne du perfusé recueilli dans le premier tube du collecteur. L'instant de la stimulation du lambeau est indiqué par une flèche verticale. On a indiqué (P.A.) la position corrigée du potentiel d'action par rapport à l'effluogramme.

Tracé inférieur : Electrogramme ventriculaire enregistré au cours d'une des expériences figurées sur le tracé supérieur.

mum. Si on admet que, du fait de la position du lambeau dans la chambre, le potassium libéré n'a pas à parcourir la longueur totale du système, on peut réduire ce délai à 75 ms. Si on estime, par ailleurs, le délai dû au trajet veineux à 25 ms, le délai total se trouve ramené à 100 ms. Il est très difficile d'admettre pour ce délai une valeur très inférieure à ce chiffre ; elle ne pourrait, en aucun cas, tomber à moins de 40 ms du fait de l'existence de l'ajutage.

Nous avons donc affecté le potentiel d'action d'un retard maximum de 100 ms par rapport à sa position réelle dans le temps. La durée de ce P.A. correspond à la durée moyenned des activités électriques enregistrées au cours de ces expériences. Le tracé inférieur de la figure 12 représente le type d'enregistrement obtenu sur enregistreur à plume lors d'une de ces expériences. Le tracé électrocardiographique global est perturbé par une déflexion initiale due à l'artéfact de stimulation.

La durée de cette augmentation de radioactivité ne correspond évidemment pas à la durée réelle de la fuite tissulaire de ^{42}K . Nous avons pratiqué des injections brèves (30 ms) de solution radioactive dans l'aorte de préparations non chargées et nous avons constaté (figure 13) des augmentations de radioactivité de durée voisine de celles observées dans le cas des expériences de la figure 12 et dont les constantes



- Figure 13 -

Injectons de radioactivité dans des préparations ventriculaires de rat non chargées.

En haut : Evolution de l'activité dans les préparations après une injection brève (30 ms) ; on a représenté en tirets le décours moyen de la radioactivité.

En bas : Détermination des constantes de disparition de l'activité injectée (mêmes expériences).

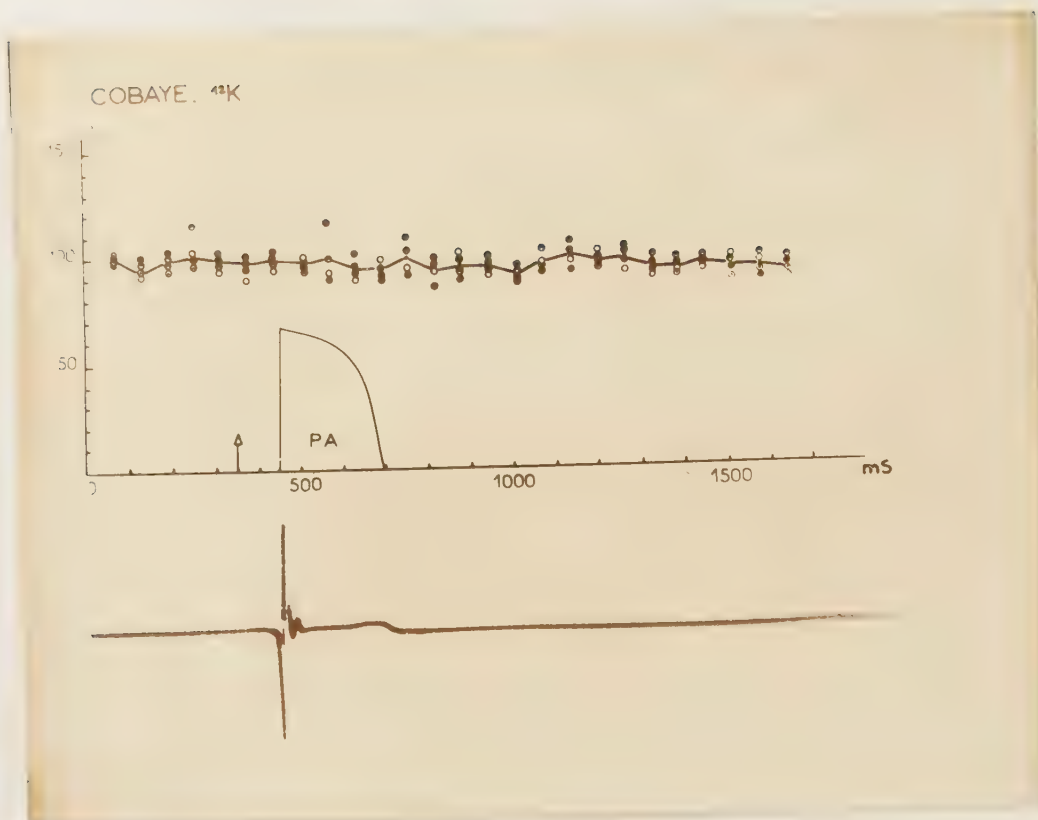
de temps varient de 250 ms à 380 ms.

Nous avons réalisé la même série d'expériences sur des préparations de cobaye à 24°C. La figure 14 rassemble les résultats de quatre expériences. Aucune augmentation de l'efflux de ^{42}K ne suit dans ce cas, l'activation cellulaire.

Ce résultat étant différent de ceux obtenus par certains auteurs sur la grenouille, nous avons réalisé une série d'expériences de contrôle sur **du ventricule de grenouille**, et nous avons retrouvé sur ce matériel, les résultats de la littérature, à savoir une augmentation de la fuite de ^{42}K comme le montre la figure 15. La tracé inférieur de cette figure représente l'enregistrement de l'activité électrique globale sur oscilloscope. Nous avons affecté le P.A. d'un retard de 50 ms qui correspond au délai minimum de transfert du liquide de lavage de la chambre au collecteur.

B) Mouvements des ions Na^+

Nous avons réalisé le même type d'expériences en marquant le sodium de la solution physiologique avec du ^{24}Na . Les figures 16 et 17 montrent l'allure des effluogrammes obtenus respectivement chez le rat et chez le cobaye : aucune augmentation de la radioactivité du perfusat n'est visible **ni** dans un cas ni dans l'autre ; on note, au contraire, une phase de

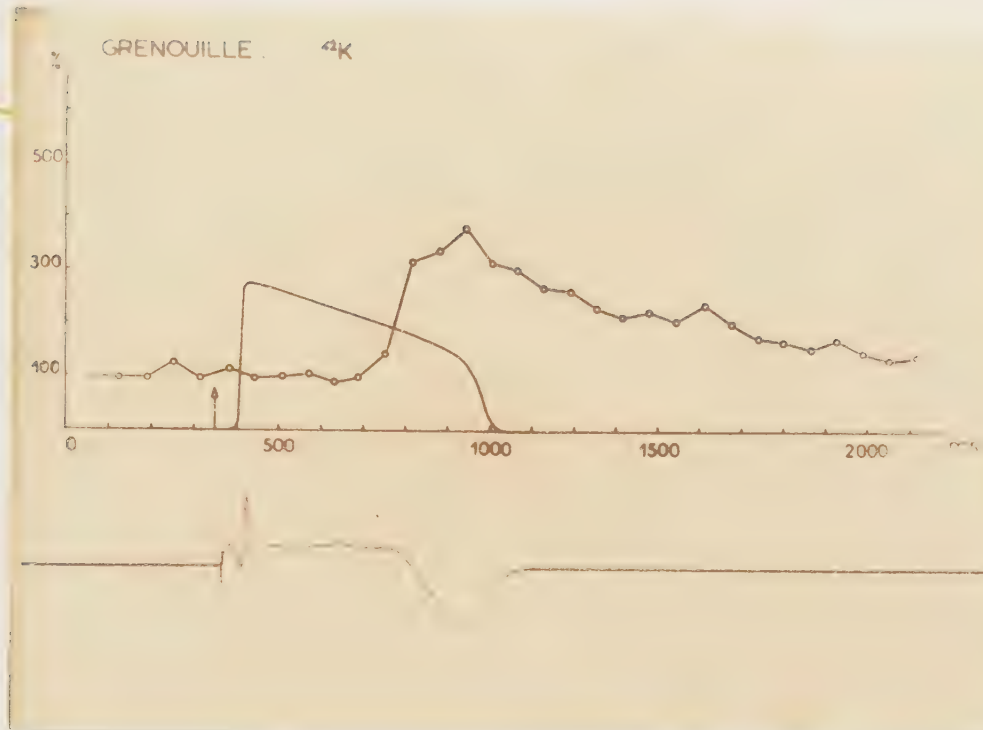


- Figure 14 -

Fuite de potassium radioactif au cours du cycle cardiaque chez le cobaye à 24°C .

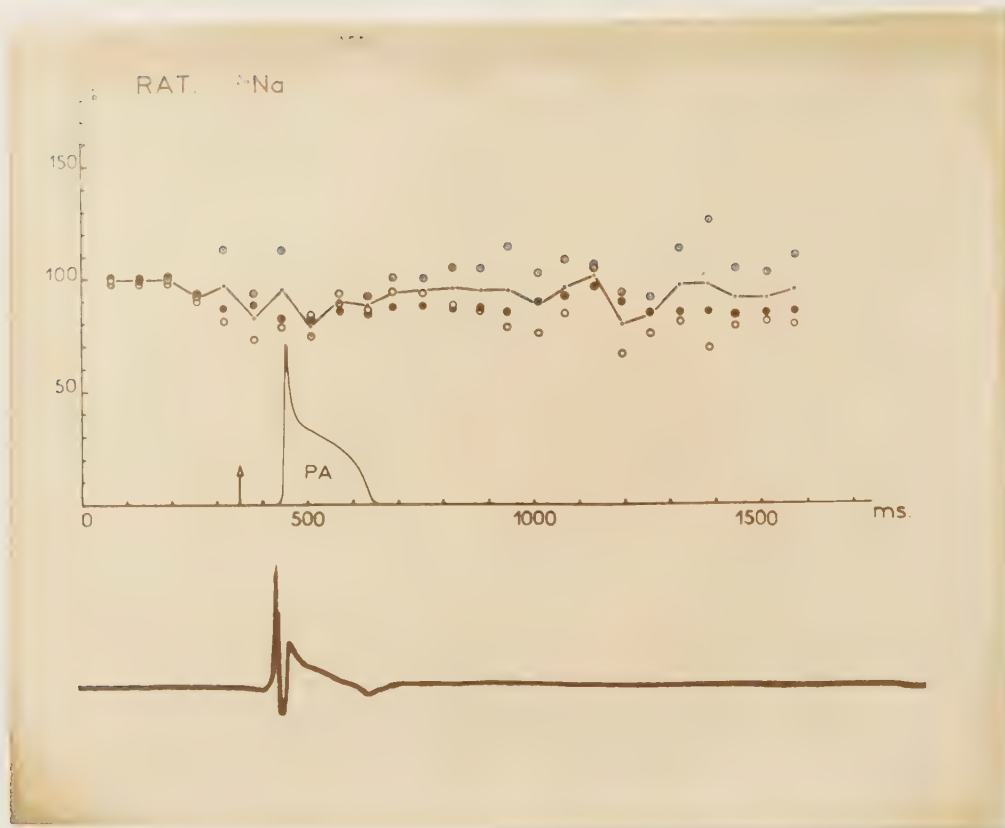
Tracé supérieur : Résultats de quatre expériences ; même représentation que pour la figure 12.

Tracé inférieur : Electrogramme ventriculaire enregistré au cours d'une des expériences.



- Figure 15 -

Fuite de potassium radioactif au cours du cycle cardiaque chez la grenouille à 18°C. (tracé supérieur), et électrogramme ventriculaire enregistré au cours de l'expérience (tracé inférieur).

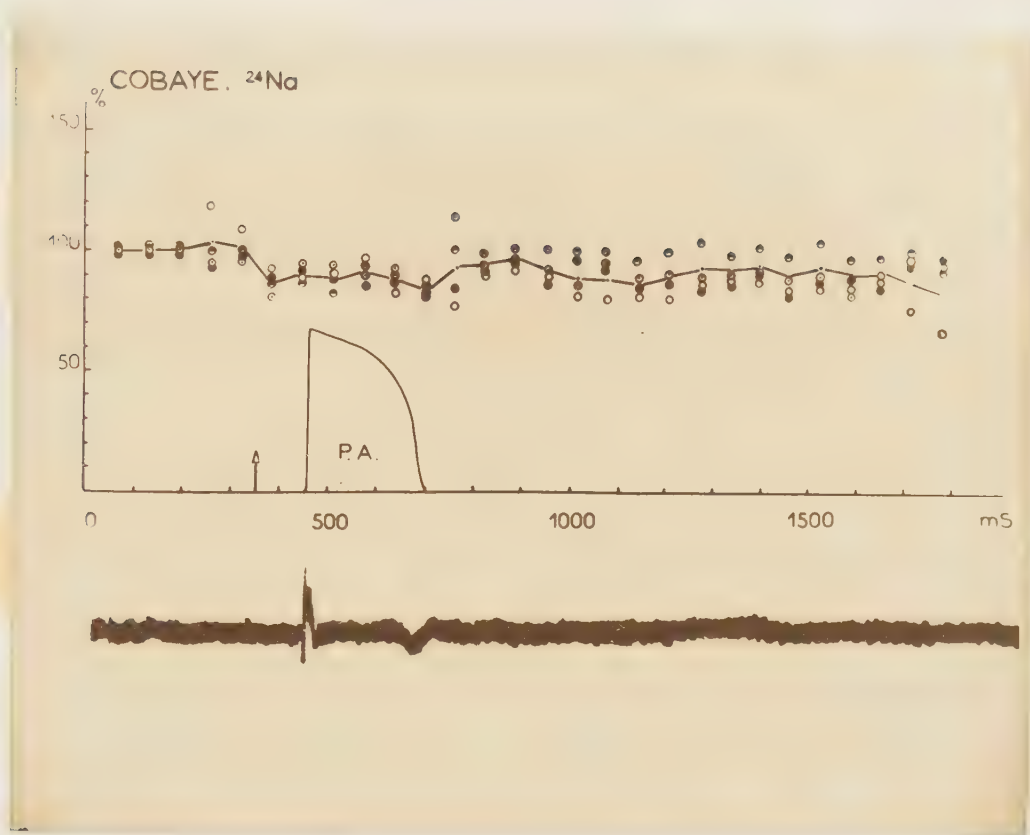


- Figure 16 -

Fuite de sodium radioactif au cours du cycle cardiaque chez le rat à 24°C.

Tracé supérieur : résultats de trois expériences.

Tracé inférieur : électrogramme ventriculaire enregistré au cours d'une des expériences.



- Figure 17 -

Fuite de sodium radioactif au cours du cycle cardiaque
chez le cobaye à 24°C .

Tracé supérieur : résultats de quatre expériences.

Tracé inférieur : électrogramme enregistré au cours d'une
des expériences.

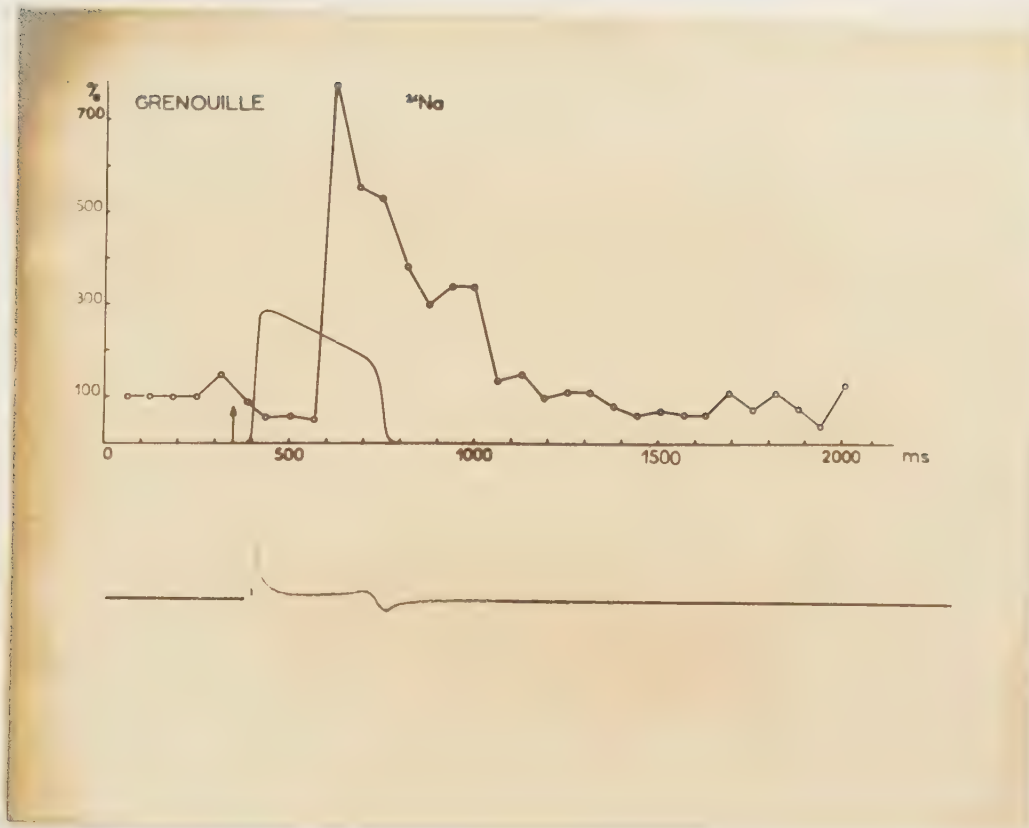
légère dépression particulièrement visible chez le cobaye, beaucoup moins nette chez le rat. Cette diminution de l'activité se produit de façon très précoce après l'activation et semble même la précéder, sans doute à cause de l'incertitude quant à la position du P.A. sur les figures, incertitude qui résulte elle-même de la complexité du circuit de perfusion.

Une expérience de contrôle réalisée sur un lambeau ventriculaire de grenouille, nous a permis de retrouver l'augmentation de radioactivité décrite par différents auteurs ; cette augmentation est précédée d'une phase de légère dépression (figure 18).

C) Etude des mouvements d'ions dans l'espace extracellulaire au cours de l'activité mécanique.

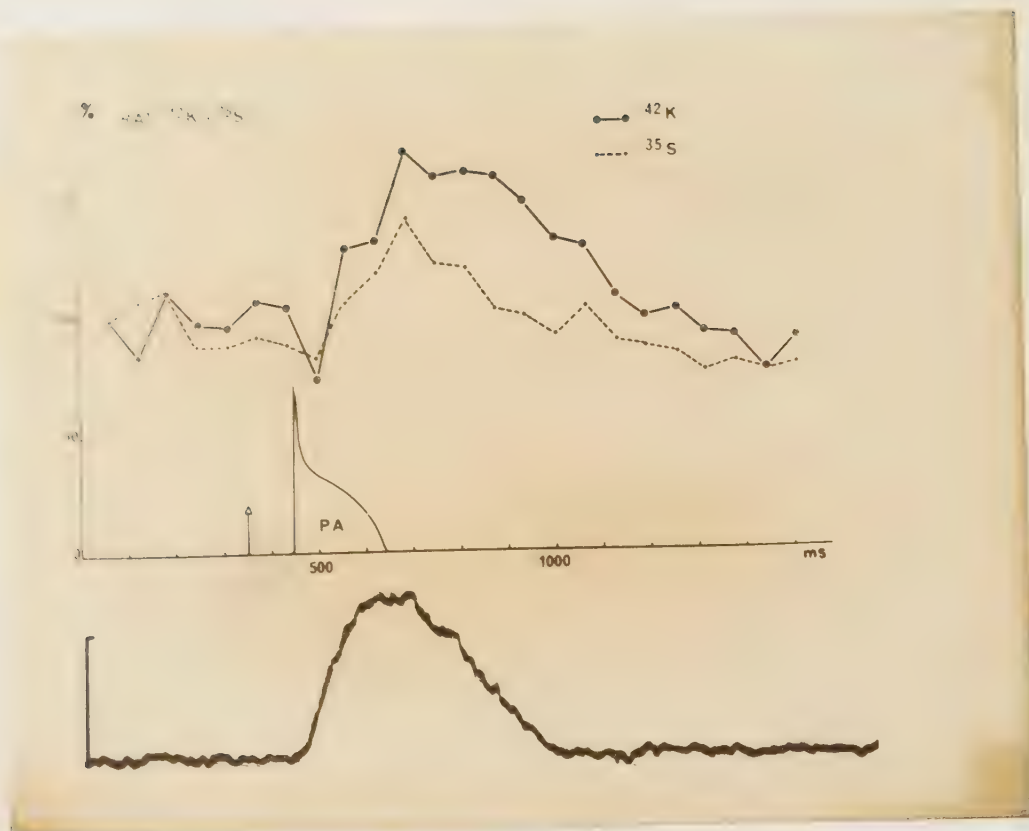
Certains auteurs ont tenté d'expliquer les augmentations de radioactivité au cours du cycle cardiaque par un artéfact d'origine mécanique ; nous avons voulu voir quelle est l'importance de ce phénomène, dû aux mouvements du liquide péricellulaire au cours de la contraction cardiaque, chez le rat et chez le cobaye.

Nous avons, dans ce but, réalisé un certain nombre d'expériences dans lesquelles le liquide de charge contenait du sulfate marqué au ³⁵S. La figure 19 montre l'évolution de la



- Figure 18 :-

Fuite de sodium radioactif au cours du cycle cardiaque chez la grenouille à 18°C. Nous avons superposé l'effluogramme et l'activité électrique enregistrée au cours de la même expérience.



- Figure 19 -

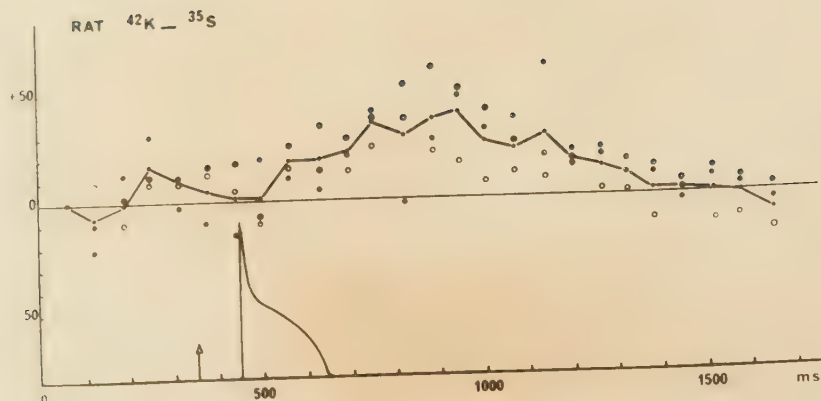
Expérience de double marquage à l'aide de ^{42}K et de sulfate marqué au ^{35}S chez le rat.

Tracé supérieur : la fuite de potassium radioactif est représentée en trait plein, celle de sulfate est représentée en tirets.

Tracé inférieur : contraction de la préparation au cours de l'expérience ; l'échelle verticale représente une variation de tension de un gramme. La durée de la contraction est à la même échelle que le P.A. schématisé sur le tracé supérieur.

radioactivité due au ^{35}S et au ^{42}K dans le perfusat au cours d'un cycle cardiaque, sur une même préparation ventriculaire de rat. Il s'agit de la préparation qui nous a fourni l'accroissement maximal de radioactivité dû au ^{35}S . L'augmentation de l'activité due au ^{35}S est synchrone de celle due au ^{42}K , mais elle est moins durable et de moindre amplitude. Le tracé inférieur de la figure 19 représente la contraction enregistrée au cours de l'expérience ; sa position et sa durée sont représentées conformément à l'échelle des temps du tracé et à la position du P.A. la tension maximale atteinte est de 1,3 gramme.

Nous avons réalisé trois expériences de ce type, sur le rat ; toutes ont montré une augmentation nettement plus grande de l'activité du ^{42}K comparée à celle du ^{35}S , le rapport de grandeur a varié de $1/3$ à $1/2$, l'activité étant, dans tous les cas, exprimée en pour cent. Nous avons calculé pour chaque échantillon la différence entre les courbes correspondant aux activités du ^{42}K et du ^{35}S , en admettant que la courbe correspondant au ^{35}S ne reflète que les mouvements ioniques extracellulaires. Une telle différence est alors censée représenter le potassium d'origine cellulaire. Le tracé de la figure 20 représente le bilan moyen des trois expériences citées ci-dessus, bilan qui est en faveur d'une fuite accrue de ^{42}K au cours du cycle cardiaque chez le rat ; cette augmentation de l'efflux de potassium apparaît très tôt au cours du potentiel d'action.



- Figure 20 -

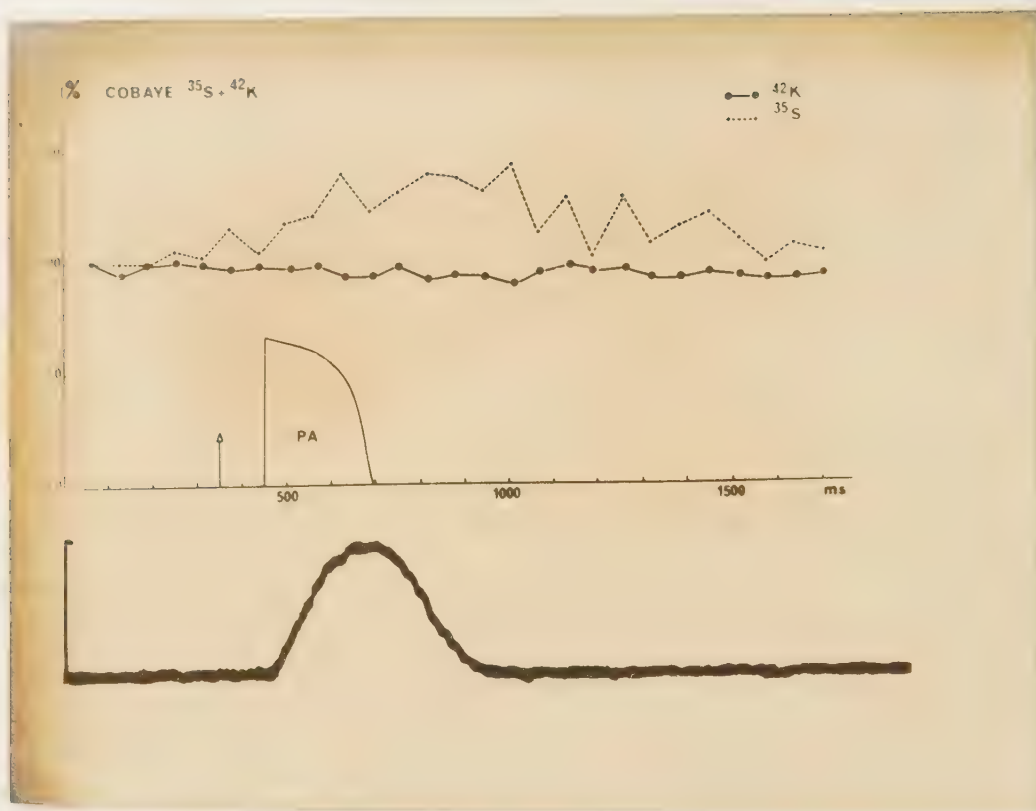
Efflux corrigé de potassium radioactif au cours du cycle cardiaque chez le rat obtenu à partir des expériences de double marquage (voir figure 19), par soustraction des activités du ^{35}S aux activités correspondantes de ^{42}K . Le trait continu relie les points moyens de trois expériences.

Les tracés de la figure 21 représentent la superposition d'un effluogramme obtenu sur une préparation ventriculaire de cobaye avec le sulfate marqué et du tracé moyen de la figure 14 (fuite de ^{42}K au cours du cycle cardiaque de cobaye). On note, comme dans le cas du rat, une augmentation de la fuite de sulfate pendant l'activité, mais elle est de plus faible amplitude. La contraction enregistrée pendant l'expérience avec le sulfate (bas de la figure 21) produit une tension maximale de 1 gramme ; elle est donc plus faible que dans le cas du rat pour une préparation ayant sensiblement les mêmes dimensions.

Nous avons représenté, sur la figure 22 la différence des deux tracés de la figure 21 de la même façon que nous l'avons fait dans le cas du rat (figure 20). La courbe obtenue montre un bilan en faveur du sulfate ce qui pourrait signifier que l'efflux de ^{42}K est diminué au cours de l'activité électrique cardiaque du cobaye.

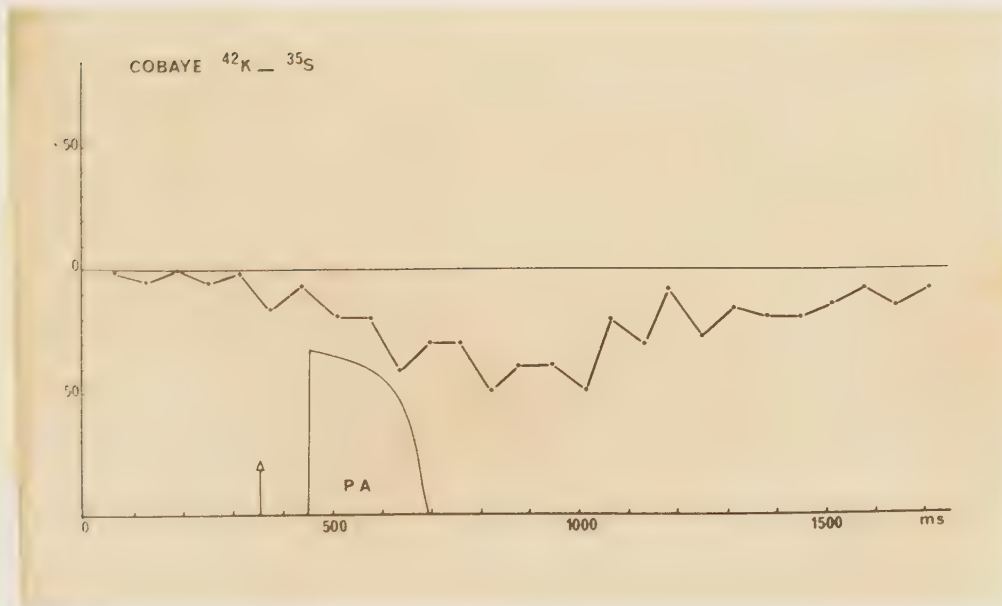
II - ETUDE DE LA VITESSE D'ECHANGE DU ^{42}K DANS LE MYOCARDE VENTRICULAIRE DE RAT ET DE COBAYE.

Pour comparer la perméabilité potassique des cellules myocardiques de rat et de cobaye, nous avons étudié la vitesse d'échange du ^{42}K dont étaient préalablement chargées des



- Figure 21 -

Superposition, au tracé moyen de la fuite de ^{42}K chez le cobaye (voir figure 13) d'un effluogramme obtenu, chez cette même espèce, avec du sulfate marqué au ^{35}S . Le tracé inférieur représente la contraction enregistrée au cours de cette dernière expérience. L'échelle verticale correspond à une variation de tension de un gramme. La durée de la contraction est à la même échelle que le P.A. schématisé sur le tracé supérieur.



- Figure 22 -

Efflux corrigé de potassium radioactif au cours du cycle cardiaque chez le cobaye, calculé à partir des données de la figure 21.

préparations ventriculaires droites perfusées. Toutes ces préparations étaient stimulées à une fréquence de 1/s.

La figure 23 donne un exemple de courbe de décharge obtenue sur du ventricule de rat. Cette courbe peut se décomposer en trois exponentielles dont les constantes de temps correspondent à des compartiments différents : espace vasculaire, espace extracellulaire et compartiment intracellulaire (CONN et ROBERTSON, 1955, ROBERTSON, 1957, RAYNER et WEATHERALL 1959, REVIAL et coll. 1965). Nous n'avons souligné, sur cette figure, que la partie qui correspond au renouvellement du potassium intracellulaire et dont la constante de temps est de 26 mn.

Le tableau I groupe les valeurs de cette constante obtenues sur des préparations de rat et de cobaye. Les moyennes sont significativement différentes : $T_{1/2} = 26$ mn. pour le rat, $T_{1/2} = 43$ mn. pour le cobaye ($P = 0,001$).

TABLERAU I

Espèces	Valeurs $T_{1/2}$ de l'efflux de ^{42}K	Moyennes
Rat	30 mn 26 mn 28 mn 23 mn 23 mn 24 mn	26 mn
Cobaye	35 mn 51 mn 42 mn 38 mn 50 mn	43 mn

- Figure 23 -

Exemple de courbe de "décharge" obtenue sur une préparation ventriculaire de rat préalablement "chargée" en ^{42}K . On a figuré la détermination de la constante de disparition du ^{42}K .

- DISCUSSION -

Ces résultats mettent en évidence une augmentation de la fuite de ^{42}K au cours du cycle cardiaque dans le cas du ventricule perfusé de rat et du lambeau ventriculaire de grenouille. En revanche, aucune modification de l'activité n'est décelable au cours du cycle cardiaque chez le cobaye.

En ce qui concerne les expériences portant sur les mouvements de sodium, nous n'avons pu mettre en évidence aucun accroissement de la fuite de ^{24}Na à la suite de l'activation, ni chez le rat, ni chez le cobaye. On note, au contraire, dès le début de la dépolarisation cellulaire une légère diminution de la radioactivité dans le perfusat. Sur le lambeau ventriculaire de grenouille, nous avons retrouvé les résultats de DANIELSON et coll. (1962), de LORBER - 1962), et de LAMB et MAC GUIGAN (1966), à savoir une augmentation de la fuite de ^{24}Na , laquelle est précédée d'une phase de légère dépression.

LA FUITE CYCLIQUE DE ^{42}K OBSERVÉE CHEZ LE RAT ET ABSENTE CHEZ LE COBAYE EST-ELLE UN ARTEFACT ?

SJOSTRAND (1964), PAK et coll. (1966), LAMB et MAC GUIGAN (1968), ont discuté de la signification des fuites cycliques de ^{42}K qu'il avaient observées au cours de pré-

cédents travaux. Pour PAK et coll., ces augmentations cycliques ne sont que des artéfacts d'origine mécanique : la contraction cardiaque, par un effet de compression tissulaire, chasserait le liquide interstitiel, provoquant ainsi une augmentation de la radioactivité dans le perfusat. Cet auteur ne peut cependant pas expliquer l'aspect diphasique des effluogrammes obtenus lors d'expériences avec le ^{24}Na . SJÖSTRAND (1964) a envisagé différentes possibilités d'artéfact et a conclu de ses expériences, qu'une déformation de l'espace extracellulaire ne permettait pas d'expliquer l'évolution des efflux de ^{24}Na et de ^{82}Br pendant l'activité cardiaque de la grenouille, bien qu'un effet de compression tissulaire soit probablement la cause de la fuite de ^{42}K .

Il est difficilement admissible que l'activité mécanique provoque une fuite de ^{42}K chez le rat et n'en provoque pas chez le cobaye. Les figures 19 et 21 mettent en évidence l'existence d'un artéfact chez le rat, et, à un degré moindre, chez le cobaye puisque le sulfate marqué d'origine extracellulaire se retrouve en plus grande quantité dans le perfusat lors de l'activation cardiaque. L'augmentation plus faible de radioactivité due au ^{35}S chez le cobaye peut s'expliquer par une contraction plus faible du coeur ou des préparations ventriculaires chez cette espèce comme en témoigne le tracé inférieur des figures 19 et 21.

En ce qui concerne le rat, les augmentations de la fuite de sulfate ne suffisent pas à expliquer la fuite de ^{42}K puisque cette dernière est toujours nettement plus importante comme le montre la figure 20 où l'on a retranché des activités du ^{42}K au cours du cycle, les activités correspondantes du ^{35}S .

Dans le cas du ventricule de cobaye, il est difficile d'admettre que l'absence totale de fuite potassique puisse être due à la relative faiblesse des contractions cardiaques chez cette espèce. En effet, la différence de tension systolique exercée par les préparations de chacune des espèces reste en général, faible (1,3 g chez le rat, 1 g chez le cobaye pour des préparations de même taille) ; d'autre part une augmentation de radioactivité se manifeste chez les deux espèces lorsqu'on considère le ^{35}S et non plus le ^{42}K . Si les augmentations de radioactivité avaient été de même amplitude, dans le cas du ^{35}S et du ^{42}K , il eut été logique d'admettre, en première analyse, que la fuite accrue de potassium n'était que la conséquence d'un artéfact de mouvement. Par contre, si l'augmentation de radioactivité, due au ^{42}K est soit plus forte, soit plus faible que celle de ^{35}S , on peut envisager l'existence, soit d'une fuite cellulaire accrue de potassium au cours de la systole, soit d'une diminution systolique de cette fuite. La première de ces deux éventualités s'observe chez le rat, la seconde chez le cobaye. Ce dernier résultat peut être rapproché

de celui obtenu par LAMB et MAC GUIGAN (1966) ; ces mêmes auteurs avaient d'ailleurs dès 1965 expliqué la diminution systolique de radioactivité dans le perfusat par une baisse de la perméabilité potassique pendant le plateau, baisse qui, en dépit de la dépolarisation, diminuerait considérablement l'efflux de ^{42}K . Lors de la repolarisation, la réaugmentation de perméabilité potassique pourrait provoquer une fuite accrue de potassium mais cette dernière ne pourrait compenser la diminution préalable par exemple du fait de l'étalement du phénomène que provoque le lavage de la préparation.

Les résultats obtenus chez la grenouille par DANIELSSON et coll. (1962), ainsi que les figures 15 et 18, montrent que l'efflux de ^{24}Na est, chez cette espèce, beaucoup plus marqué que l'efflux de ^{42}K . Si l'on considère que le potassium radioactif dont sont chargées les préparations est essentiellement intracellulaire, les pics observés, synchrones de l'activité cardiaque, pourraient n'être, chez cette espèce, que des artefacts d'origine mécanique, particulièrement importants du fait de la texture spongieuse du myocarde.

On peut alors penser que, ni le myocarde de cobaye, ni le myocarde de grenouille ne sont le siège de fuite systolique de potassium intracellulaire, alors qu'une telle fuite

pourrait se produire dans le myocarde de rat. Cette différence de comportement pourrait s'expliquer par une évolution différente de la conductance potassique pendant la systole, chez le rat d'une part, chez le cobaye et la grenouille d'autre part. En effet, à 24°C les potentiels d'action de rat, de décours sigmoïde, sont différents de ceux du cobaye et de la grenouille (CORABOEUF, KAYSER, GARGOUIL, 1956b), les uns et les autres d'allure rectangulaire. Chez ces deux dernières espèces, une diminution importante de la conductance potassique pourrait intervenir lors de la dépolarisation et persister pendant le plateau, ce phénomène constituant la rectification anormale décrite par CORABOEUF et coll. (1958), BRADY et WOODBURY (1960), HUTTER et NOBLE (1960). Chez le rat, cette rectification anormale pourrait être moins marquée ; c'est ce que suggère une étude des effets du Tetraethylammonium (T.E.A.), inhibiteur de la perméabilité potassique, sur l'activité électrique des coeurs de rat et de cobaye (CORABOEUF et VASSORT, 1967). Ces auteurs montrent que le T.E.A. exerce une action marquée sur le décours des P.A. ventriculaires de rat (élévation du plateau) et une action moindre sur ceux du coeur de cobaye. Ils concluent que, pendant l'activité électrique, la perméabilité potassique est, en moyenne, peu diminuée chez le rat, ce qui suggère l'existence d'une rectification anormale faible, alors qu'elle est très diminuée chez le cobaye où

la rectification anormale serait très importante.

Cette hypothèse est renforcée par les données du tableau I qui montrent que la constante d'échange du potassium est plus faible chez le rat que chez le cobaye, chaque préparation étant stimulée à la même fréquence ; on peut, en effet penser que la perméabilité potassique est en moyenne plus longtemps diminuée chez le cobaye que chez le rat, ce qui se traduirait par une perte moindre de ^{42}K chez la première espèce.

On peut penser qu'en ce qui concerne l'évolution de gK, le schéma proposé par NOBLE (1962) dans le cas du tissu de Purkinje (figure 24B) représente un cas intermédiaire entre le P.A. de rat en hypothermie, de décours sigmoïde, et le P.A. de cobaye, de décours rectangulaire. Selon cet auteur, l'évolution de gK n'aboutit qu'à une faible augmentation de l'efflux de potassium (10% de la fuite diastolique). Pour Mc ALLISTER et NOBLE (1966), la réaugmentation de gK serait, en fait, la résultante de la variation de deux conductances potassiques : l'une correspondrait à la rectification anormale l'autre, dépendant du temps et du potentiel, réaugmenterait lentement pendant la durée de dépolarisation.

Dans le cas du rat, (figure 24A), cette deuxième conductance n'interviendrait que faiblement à cause de la



- Figure 24 -

Variation possible de conductance aux ions Na^+ et K^+ au cours du P.A. ventriculaire de rat (A) du P.A. de tissu conducteur (selon NOBLE 1962) (B) et du P.A. ventriculaire de cobaye (C).

faible dépolarisation au niveau du plateau. Après une brusque diminution, gK réaugmenterait rapidement, provoquant une fuite soudaine de potassium; à la brusque augmentation correspondrait la première phase de repolarisation du P.A. Le maintien ultérieur du plateau s'expliquant par la persistance de gNa , les conditions permettant alors au potassium de continuer à quitter la cellule, puisque gK resterait élevée et que $E - E_K^*$ conserverait, au moins un certain temps, une valeur moyenne de 30mV environ. Dans ces conditions, chez le rat, une fuite accrue de potassium interviendrait dès le début de la repolarisation, se prolongerait pendant le plateau et serait, de ce fait, beaucoup plus nette que celle calculée par NOBLE pour le P.A. du tissu de Purkinje.

Dans le cas du cobaye (figure 24C), on peut reprendre le même schéma en modifiant la variation de gK pour rendre compte des phénomènes observés (P.A. rectangulaire, aucune augmentation visible de la fuite de potassium, faible sensibilité au T.E.A.). Après une diminution importante, lors de la dépolarisation, gK resterait très faible pendant un certain temps, puis réaugmenterait lentement, comme dans le cas du tissu de Purkinje (l'évolution de la conductance responsable de la rectification retardée pourrait intervenir dans ce cas). Cette variation de gK globale ne produirait qu'un faible efflux de potassium, indécélable dans nos expériences. Ce schéma

* Le courant potassique I_K est défini par l'équation :

expliquerait même une diminution de la perte de potassium discutée plus haut. Les schémas ci-dessus ne tiennent pas compte de l'existence d'une perméabilité calcique (ou plus précisément d'un canal lent calcico-sodique) mis récemment en évidence par HAGIWARA et NAKAJIMA (1966), REUTER (1967), CORABOEUF et VASSORT (1967), ROUGIER et coll. (1968).

ETUDE DES MOUVEMENTS DE SODIUM AU COURS DU CYCLE CARDIAQUE

En ce qui concerne les expériences sur l'efflux de ^{24}Na , l'absence d'augmentation de radioactivité pendant l'activité cardiaque, chez le rat, ainsi que la faible dépression de l'efflux, chez le cobaye, peuvent paraître surprenantes puisque nous avons mis en évidence, chez ces deux espèces, une influence faible mais non négligeable de la contraction sur les mouvements du liquide extracellulaire. Cependant, l'examen des résultats obtenus chez la grenouille (figure 18) qui confirme ceux de DANIELSON et coll. (1962) et de LAMB (1966) montre, dans tous les cas, une augmentation importante de la radioactivité du perfusat synchrone du cycle cardiaque, mais toujours précédée d'une phase de dépression. SJÖSTRAND (1964) a montré, d'autre part, qu'une entrée importante de sodium dans les cellules du sinus veineux de grenouille avait lieu au moment de la dépolarisation. Dans ces conditions, cette légère dépression pourrait être considérée comme une image en miroir

de l'entrée de sodium constatée par cet auteur. Le phénomène serait en partie marqué par l'effet de compression tissulaire, très intense chez la grenouille du fait de la texture spongieuse de son myocarde et de l'absence d'irrigation coronaire. Il n'est d'ailleurs pas impossible que cette expulsion du liquide interstitiel constitue l'un des mécanismes présidant aux échanges tissulaires.

Chez le rat et le cobaye, la légère dépression enregistrée pourrait également refléter l'entrée de sodium intervenant lors de la dépolarisation (HODGKIN et HUXLEY, 1952, WEIDMANN, 1957, NOBLE, 1962) et être en partie contrebalancée par le faible effet mécanique de la contraction mentionné ci-dessus.

C H A P I T R E I I

INFLUENCE DU pH EXTRACELLULAIRE SUR LES COEURS DE RAT
ET DE COBAYE. ACTION COMPAREE SUR :

- LA CONTRACTION, LE DEBIT ET LA FREQUENCE CARDIA-
QUE
- L'ACTIVITE ELECTRIQUE UNICELLULAIRE
- LES MOUVEMENTS DES IONS K^+ ET Ca^{++}

- H I S T O R I Q U E -

I) ACTION DU pH EXTRACELLULAIRE SUR L'ACTIVITE MECANIQUE
CARDIAQUE.

Au siècle dernier, les physiologistes ont pris conscience de la nécessité de maintenir le pH du liquide physiologique à une valeur constante pour obtenir un fonctionnement stable du coeur isolé. Dans le liquide de Ringer, par exemple, la présence du système tampon acide carbonique-bicarbonate est indispensable à la survie satisfaisante du coeur isolé. Les liquides physiologiques faiblement alcalins, se montrent favorables au maintien de l'activité cardiaque. Des travaux établissent, en effet, que les milieux acides diminuent la fréquence cardiaque et amoindrissent la force contractile, alors que les milieux alcalins produisent les effets inverses. Citons notamment, les travaux de MERUNOWICZ (1875), STIENON (1878), RUSCH (1878), GROSS (1903), JERUSALEM et STARLING (1910), HERMANN (1932).

Les milieux acides déterminent des troubles de conduction, comme le montrent GROSS (1903), MINES (1913), DALE et THACKER (1914), BURRIDGE (1921). En revanche, les

milieux alcalins favorisent la propagation de l'excitation, comme l'observent DRURY et ANDRUS (1924), JOHNSON (1924).

Dès 1914, DALE et THACKER mettent l'accent sur les effets différents des ions H^+ sur les divers tissus cardiaques ; travaillant sur le coeur de grenouille, ils observent que le ventricule cesse de battre pour une valeur de pH 6,5, que l'oreillette, par contre, conserve une activité jusqu'à un pH de 5,4, que le sinus enfin, s'arrête à pH 4. Ces auteurs constatent que la valeur optimale du pH pour l'automatisme est comprise entre 7 et 8. Sur le coeur isolé de mammifère, ANDRUS, COWLES et DRURY (1924) observent que la fréquence cardiaque augmente quand le pH passe de 7 à 7,4. Selon GERTLER, HOFF et HUM (1925), les perturbations de fonctionnement cardiaques apparaissent à pH 7 ; l'arrêt survient à pH 6,2.

De très nombreux travaux concernent les effets des solutions acides sur le coeur. Il convient de remarquer que les études sur l'influence du pH sur le coeur sont souvent abordées avec celles qui concernent l'action des ions bicarbonates et du CO_2 . Ces deux dernières substances provoquent lors de leur application, sauf précautions particulières, une modification importante du pH de la solution physiologique dans laquelle elles se trouvent ; nous verrons également qu'elles exercent des effets propres sur le coeur, bien qu'il soit parfois difficile de déterminer si ces effets sont uniquement dûs aux

changements de pH, ou à une quelconque action spécifique.

En 1883, RINGER montre que le CO_2 dissout dans le liquide de perfusion arrête le coeur. WALLER et SOWTON (1896) confirment ces résultats et observent que le CO_2 provoque une dépression de la force contractile. Cependant, en 1910, JERUSALEM et STARLING trouvent que les préparations coeur-poumons de chat et de chien battent mieux en présence d'une faible quantité de CO_2 . MARKWALDER et STARLING (1913) constatent que le CO_2 dilate les ventricules et augmente le débit coronaire. Ces résultats sont confirmés par PATTERSON en 1914.

Il est intéressant de signaler que JERUSALEM et STARLING (1910) observent que le coeur est déprimé par un excès de CO_2 (8 %), alors que BROWN et MILLER (1952) constatent que les coeurs de chien peuvent continuer à battre avec 90% de CO_2 . Notons, cependant, que WHITEHORN et BEAN (1952) montrent qu'il suffit de 11% de CO_2 pour ralentir le coeur et la conduction auriculo-ventriculaire.

MINES (1913) et IZQUIERDO (1930) constatent que le coeur de grenouille est ralenti par les solutions acides (dans ce cas, le tampon utilisé est l'acétate ou le borate), et CLARK (1913) observe une diminution de la force contractile à pH 6,5. GREMELS et STARLING (1926) montrent que le changement de pH produit sur le coeur de chien par le CO_2 a un

effet plus important que lorsque le changement est obtenu à partir d'HCl.

Il est bien difficile de distinguer le rôle du CO_2 de celui d'un abaissement de pH. Ce n'est qu'en 1922 que ANDRUS et CARTER ont apporté des précisions sur ce point : travaillant sur le coeur de tortue, ils montrent que le maintien du pH à une valeur constante par un système tampon est de grande importance. Pour WINTERSTEIN (1911), HASSELBALCH et LUNDSGAARD (1912), CAMPBELL et DOUGLAS (1913), le CO_2 n'est actif qu'en tant qu'acide ; il modifie seulement la concentration d'ions H^+ de la solution. En 1932, DOUGLAS et HARVARD montrent que la variation de la concentration du CO_2 sanguin s'accompagne d'un changement du pH intracellulaire, mais que les variations du pH extracellulaire provoquées d'une autre manière ne sont pas nécessairement accompagnées d'un changement du pH des cellules. A partir de cette époque, les effets complexes du CO_2 sont entrevus.

En 1955, VAUGHAM WILLIAMS aborde, sur l'oreillette isolée, le problème des effets du CO_2 en tant qu'agent modifiant le pH et en tant qu'agent actif sur la fonction cardiaque ; il fait une discrimination nette entre les effets propres du CO_2 , ceux du pH et ceux du bicarbonate sur la vitesse de conduction, la fréquence cardiaque et la force contractile.

Pour cet auteur, le CO_2 a un effet spécifique sur la vitesse de conduction. Une augmentation de la concentration du CO_2 dans la solution physiologique entraîne une augmentation de la vitesse de conduction. A concentration de CO_2 constante, la vitesse de conduction est augmentée par l'alcalinité et diminuée par l'acidité. La force contractile est plus grande en milieu alcalin qu'en milieu acide, avec toutefois une exception : en présence d'une forte concentration d'ions bicarbonate, la contraction cardiaque est déprimée, et ce, même en milieu alcalin. En l'absence de changement de pH extracellulaire, la force contractile est indépendante de la pression partielle de CO_2 . Enfin, cet auteur, constate que la fréquence cardiaque est indépendante des variations importantes de concentration du CO_2 , du pH et du bicarbonate ; cependant, elle est diminuée quand la valeur du pH tombe au dessous de 7,2, mais elle n'est pas modifiée pour les valeurs supérieures.

En 1958, Mc ELROY et coll. , travaillant sur le coeur isolé de cobaye, montrant qu'une augmentation de l'acidité du liquide de perfusion entraîne une baisse de l'amplitude de la contraction, de la fréquence, et un accroissement du débit coronaire ; ces variations ne sont pas visibles quand la pression partielle du CO_2 est augmentée sans variation du pH.

Récemment, LORKOVIC (1966) étudie l'influence des changements du pH extracellulaire sur le coeur de grenouille.

Il montre que la force contractile, ainsi que la contracture potassique, sont diminuées quand on applique au coeur des solutions acides, à condition, toutefois que la concentration du calcium et que la fréquence de stimulation soient basses. Pour les solutions riches en calcium, le maintien prolongé de la préparation en milieu acide conduit à une augmentation de la contracture potassique. LORKOVIC montre également que la diminution du pH intracellulaire, par application d'une solution physiologique saturée avec 80% de CO_2 , tout en maintenant le pH extracellulaire constant, provoque une chute rapide de la force contractile, suivie d'une récupération partielle. La phase de relaxation des contractions et celle des contractures sont très augmentées après l'action d'une solution à forte concentration de CO_2 , cette action durant quelques minutes. Quand les pH extracellulaire et intracellulaire sont diminués simultanément, les contractions et les contractures sont très affaiblies. Ces derniers résultats permettent d'observer certains aspects du rôle respectif des pH intracellulaire et extracellulaire sur la fonction cardiaque.

II) ACTION SUR L'ACTIVITE ELECTRIQUE.

En ce qui concerne l'étude de l'activité électrique cellulaire de tissus cardiaques (P.A.), il n'existe que peu de données. En 1953, CORABOEUF, BOISTEL, DISTEL, puis en 1955

CORABOEUF et coll. étudient l'action de milieux enrichis en CO_2 sur le tissu de Purkinje de chien et constatent une diminution de rythme puis, en augmentant la concentration en CO_2 , l'apparition d'extraréponses, enfin l'apparition d'un rythme rapide.

En 1964, HECHT et HUTTER, utilisant un milieu tamponné par le mélange acétylglycine - acide maléique tris, ce qui leur permet de faire varier le pH à l'exclusion de tout autre paramètre, montrent que la réponse électrique de tissu de Purkinje de mouton est allongée par les milieux acides par rapport à sa durée en milieu alcalin ; la polarisation diastolique n'est que très peu changée dans le sens d'une hyperpolarisation en milieu alcalin. Plus récemment, LORKOVIC (1967) montre qu'une variation du pH du liquide physiologique de 9 à 5 est pratiquement sans effet sur le potentiel d'action ventriculaire de grenouille ; il observe, cependant, un allongement transitoire de la durée du P.A. lors du passage en milieu acide, sans variation sensible de la polarisation diastolique.

III) ACTION SUR LES MOUVEMENTS DE POTASSIUM ET DE CALCIUM.

A) Mouvements des ions potassium.

Un certain nombre de travaux ont concerné l'étude des variations de concentrations intracellulaires et extracel-

lulaires des ions potassium en fonction de la concentration des ions H^+ du milieu de survie. Dès 1934, FENN et COBB signalent qu'une baisse du pH extracellulaire provoque une perte de potassium dans le muscle squelettique de grenouille. Ce résultat est confirmé par les travaux de ROGERS (1957) qui constate que le diaphragme isolé de rat perd plus rapidement son potassium quand le pH du milieu est abaissé.

ABRAMS et coll. (1951), KIMATING et coll. (1953), SWAN et PITTS (1955), TOBBIN (1956-1958), mettent en évidence sur des animaux intacts ou néphrectomisés une hyperkaliémie en réponse à une acidose métabolique et une hypokaliémie en réponse à une alcalose métabolique, concluant ainsi que les cellules perdent du potassium en milieu acide et en gagnent en milieu alcalin. Ces résultats ont été également constatés chez l'homme par SCHWARTZ et coll. (1954), SINGER et coll. (1955), LEIBMAN et EDELMAN (1959).

Cependant, pour DARROW et coll. (1948), une baisse du pH entraîne un gain cellulaire en potassium chez le rat. HUTTER et WARNER (1967) mettent en évidence une légère augmentation de l'efflux de ^{42}K sur le sartorius de grenouille quand le milieu est rendu alcalin.

Sur le coeur de chien, CLANCY (1965) montre que le myocarde gagne du potassium en milieu acide si l'acidose

est provoquée par une augmentation de la pression partielle en CO_2 (acidose respiratoire) et perd du potassium si l'acidose est provoquée par addition de HCl au milieu (acidose métabolique). Ces résultats confirment ceux de BROWN et MOWLEN (1960) et de LADE et BROWN (1963).

B) Mouvements des ions calcium.

Les mouvements des ions calcium en fonction du pH ont été étudié sur différents types de préparations : préparations de membranes lipidiques artificielles, membranes cellulaires ou d'organites tissulaires, préparations musculaires.

Utilisant une préparation constituée par une fine pellicule de phospholipides, KIMIZUKA et KOKETZU (1962) mettent en évidence une compétition entre les ions H^+ et Ca^{++} . Ces auteurs constatent qu'en milieu acide la membrane artificielle fixe moins de calcium ; ainsi, lorsque le pH passe de la valeur 7 à la valeur 5,3, la moitié du calcium adsorbé sur les membranes de phospholipides est libérée.

En 1963, CARVAHLO, SANUI et PACE obtiennent des résultats similaires en utilisant des membranes biologiques : préparation de microsomes de foie de rat et fantômes d'érythrocytes humains .

Travaillant sur du muscle squelettique de grenouille,

GILBERT (1961) met en évidence une augmentation de la concentration calcique cellulaire en milieu alcalin et une diminution de cette concentration en milieu acide sans pouvoir préciser le site dans lequel le calcium se fixe. KUTSCHA, PAUSCHINGER et BRECHT (1964) montrent, sur la même préparation un efflux de calcium accru en milieu de pH acide par rapport à celui qui se produit à pH 7 ; le phénomène est inverse en milieu de pH alcalin ; cependant, la prise de calcium par le muscle est augmentée par les milieux acides, diminuée par les milieux alcalins si le muscle est baigné par un liquide physiologique enrichi en calcium. En 1967, LORKOVIC montre que la prise de calcium radioactif par le muscle de grenouille augmente dans un rapport de 5 entre pH 5 et pH 7 et dans un rapport de 2 entre pH 7 et pH 9 ; selon cet auteur, la libération de ^{45}Ca augmente quand le milieu passe à un pH acide et diminue quand il passe à un pH alcalin.

IV) INFLUENCE DES IONS POTASSIUM SUR L'ACTIVITE CARDIAQUE.

A) Action sur l'activité mécanique.

Le potassium est nécessaire à l'entretien de l'automatisme et de la contraction cardiaque. En effet, le coeur s'arrête en l'absence de cet ion, après une phase transitoire d'accroissement de la contraction (BOEHM 1914, LIBBRECHT 1920,

CLARK 1920, KOHM et PICK 1920, ARBORELIUS et ZOTTERMAN 1920, ZWAARDEMAKER et ZOENIS 1924, BUSQUET 1922). Le potassium en excès diminue l'amplitude de la contraction comme l'ont montré GUTTMAN (1866), BOEHM (1914), SAKAI (1914) sur le coeur de grenouille, LANGENDORFF (1903), HERING (1915), sur le coeur de mammifère ; GREENE (1899) et LINGLE (1900) aboutissent au même résultat sur le lambeau de muscle cardiaque. BUSQUET et PACHON (1907) précisent que c'est bien l'ion potassium qui agit sur la contraction et non l'anion qui lui est associé.

Des travaux plus récents ont confirmé les résultats acquis par les anciens auteurs, à savoir qu'un excès de potassium déprime la contraction et qu'une diminution modérée de la concentration extracellulaire de cet ion l'accroît, avec une exception possible, cependant, en ce qui concerne le myocarde de rat (Mc DOWALL, MUNRO et ZAYAT 1955, GUILBAULT 1966).

GARB (1951) établit sur le muscle papillaire une relation entre la concentration en potassium du milieu extracellulaire et la force contractile ; il observe que, lorsque la concentration en potassium est multipliée par trois, la contraction disparaît. En revanche, lorsque la concentration est diminuée, des réponses répétitives apparaissent à chaque stimulation. Ce résultat est confirmé par Mc BROOKS et coll. (1955).

L'effet inotrope positif des milieux hypopotassiques a pu être expliqué par une fuite de potassium qui accompagne chaque potentiel d'action cardiaque (WILDE et O'BRIEN, 1953). HAJDU et SZENT GYORGYI (1952) montrent que l'effet inotrope positif dû à l'appauvrissement extracellulaire en potassium s'accompagne d'une suppression du phénomène de l'escalier sur le coeur de grenouille. En 1956 NIEDERGERKE constate, sur le coeur de grenouille, que la tension de la contracture augmente avec la concentration en potassium. HAJDU (1953) montre que la force contractile du myocarde est en relation avec le contenu interne ou intracellulaire en potassium : pour une baisse de 0 à 3 mEq la force contractile croît jusqu'à un maximum ; de 3 à 10 mEq la force contractile reste constante ; pour une perte supérieure à 10 mEq la force contractile diminue et une contracture s'installe. Selon cet auteur, toutes les substances qui accélèrent la sortie de potassium et freinent son entrée sont tonicardiaques. En 1956, SCHREIBER montre que l'efflux de potassium est à rapprocher du travail fourni par le coeur ; un résultat semblable est obtenu par GRUPP (1963). SEKUL et HOLLAND (1959) signalent également que l'efflux de ^{42}K de l'atrium isolé de lapin est moindre lorsque la préparation est quiescente que lorsqu'elle est stimulée. SARNOFF et coll. (1966 a et b) montrent que la perte de ^{42}K par le coeur est accélérée quand la performance cardiaque est augmentée par

l'action de l'acétylstrophantidine ou par la technique de double stimulation ("bipulse"). Sur des trabécules de ventricule droit de veau et de mouton, MULLER (1965) met en évidence une relation entre l'augmentation de la contraction et la perte de ^{42}K par le myocarde.

Cependant, GRUPP, ACHESON et CHARLES (1967), travaillant sur le coeur de chien in situ, montrent que, si l'efflux de potassium est augmenté lorsque la force contractile l'est elle-même à la suite d'un accroissement de la fréquence de stimulation , il reste inchangé lors d'une double stimulation qui augmente cependant la performance cardiaque ; ces auteurs suggèrent que c'est l'excitation plutôt que le système qui contrôle la force contractile qui est le principal déterminant des flux de potassium dans le ventricule. Sur le même type de préparation, GRUPP et CHARLES (1964) avaient montré que, sous l'action de la 3-Acetylstrophantidine, la quantité de K^+ intracellulaire augmente pour des doses ayant un effet tonicardiaque (doses dites thérapeutiques) et diminue pour des doses qui provoquent des irrégularités du fonctionnement cardiaque. Ces auteurs concluaient que la baisse du potassium intracellulaire n'est pas la cause de l'effet thérapeutique ou toxique de l'ouabaine mais le résultat d'un changement des propriétés de la membrane. Ces résultats sont à rapprocher de ceux de TUTTLE, WITT et FARAH (1961 - 1962) obtenus sur

l'atrium de lapin. Ces auteurs concluent que l'hypothèse de HAJDU ne semble pas pouvoir être retenue.

L'étude des mouvements de potassium en fonction de l'action des digitaliques sera développée de façon plus complète dans l'historique sur l'ouabaïne.

B) Action sur l'activité électrique cardiaque.

BURGEN et TERROUX (1953) étudient l'action de solution hypo et hyperpotassiques sur l'oreillette isolée de chat et montrent l'existence d'une relation quasi linéaire entre le potentiel diastolique et la concentration extracellulaire en potassium, tant que cette concentration est suffisamment élevée. Selon WEIDMANN (1956 a) il est possible d'obtenir, dans le cas du tissu de Purkinje, une dépolarisation par diminution importante de la concentration potassique extracellulaire.

LEPESCHKIN, SURAWICZ, HERRLICH et HOFFMAN (1957) signalent qu'en milieu pauvre en potassium la durée du potentiel d'action augmente. En milieu riche en potassium, au contraire, la durée du potentiel d'action diminue (SCHUTZ 1936, GARCIA RAMOS et ROSENBLUETH, 1947). Outre le raccourcissement du P.A., l'excès d'ions potassium provoque une dépolarisation de la fibre au repos (Mc BROOKS, HOFFMAN, SUCKLING et

ORIAS 1955) sur le coeur de chien, (CORABOEUF et OTSUKA 1956) sur le ventricule de cobaye, (WEIDMANN 1956 b) sur le ventricule de tortue (DELEZE 1959) sur le myocarde de veau et de mouton, (BRADRY et WOODBURY 1957) sur le ventricule de grenouille. Ces différents résultats sont également retrouvés par GUILBAULT (1966) sur le myocarde de rat et de cobaye.

WEIDMANN (1956 b) fait agir des solutions hyperpotassiques par microinjections pendant le décours du P.A. de coeur de tortue en hypothermie ; il montre que le potassium dépolarise la fibre quiescente mais hâte, par contre, la repolarisation de la fibre en activité. Selon cet auteur, le potassium agirait en accélérant le fonctionnement de la pompe à sodium. Cependant, CARMELIET (1960) pense que le potassium perméabilise la membrane à lui-même et hâte la repolarisation, agissant ainsi à la manière de l'acétylcholine.

On sait, en effet, depuis les travaux de SAMOJLOFF (1914) réalisés à l'aide d'électrodes de lésion sur l'oreillette que l'acétylcholine provoque un raccourcissement du potentiel d'action. BURGEN et TERROUX (1953) ont mis en évidence sous l'action de cette substance une augmentation du potentiel de membrane, confirmant ainsi les travaux de GASKELL (1887) et ceux de MONNIER et DUBUISSON (1934).

V) INFLUENCE DES IONS CALCIUM SUR L'ACTIVITE CARDIAQUE.

A) Action sur l'activité mécanique.

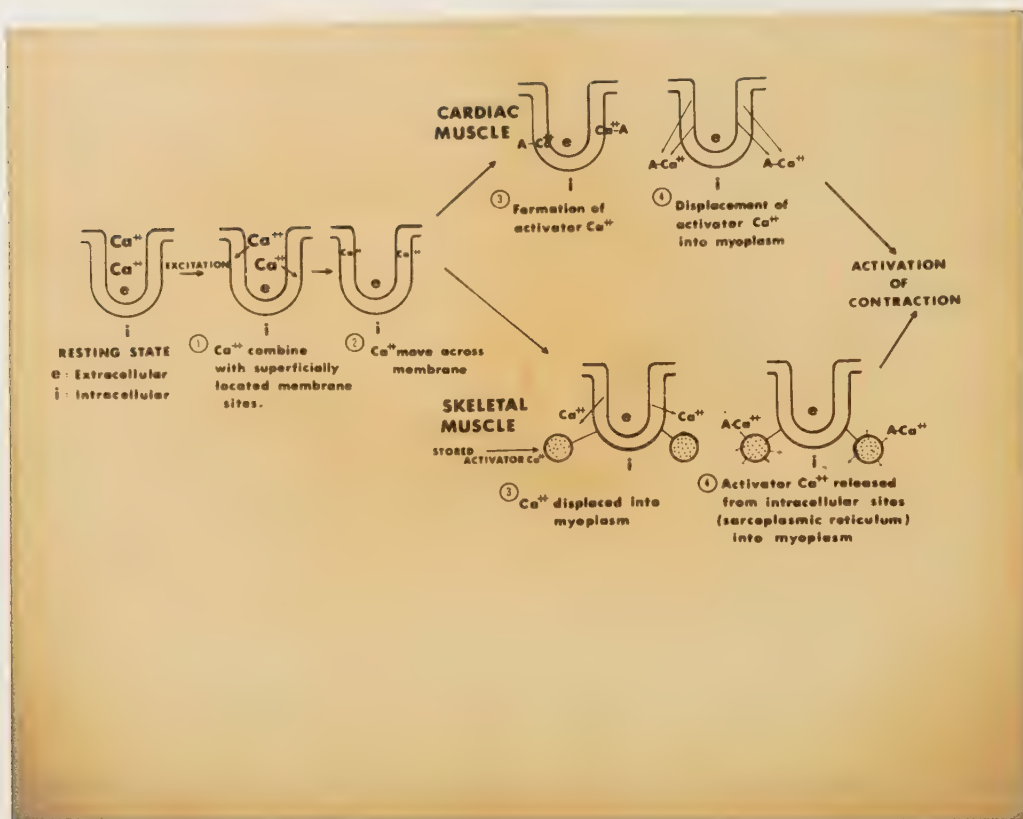
RINGER, dès 1883, montre que le calcium est indispensable à l'entretien des battements du coeur de grenouille. Il montre également que cet ion, en excès, augmente la force contractile et peut provoquer une contracture systolique. Ces résultats sont confirmés ultérieurement par GREENE (1898) et par LANGENDORFF (1900). BUSQUET et PACHOT (1909) observent que le coeur s'arrête en diastole quand on le perfuse avec une solution de phosphate sodique qui précipité le calcium ; cependant, si la solution de phosphate est saturée en CO_2 , le coeur conserve un fonctionnement régulier ; la saturation en CO_2 , en acidifiant le milieu, empêche la précipitation du calcium. ROTHBERGER et WINTERBERGER (1911), SAKAI (1914) ont montré qu'il existe une concentration optimale de Ca^{++} pour laquelle l'énergie et le travail du coeur sont maxima.

Plus récemment, différents auteurs ont tenté de préciser le rôle du calcium dans la contraction. GARB (1951) MOULIN et WILBRANDT (1955) pensent que le calcium est l'agent responsable du déclenchement de la contraction. NIEDERGERKE (1955) puis PODOLSKI et CONSTANTIN (1964) montrent que le mécanisme de la contraction peut être activé par une augmentation du Ca^{++} intracellulaire sans pouvoir préciser la concentration critique de déclenchement.

MINES (1913) DALY et CLARK (1921) décrivent l'effet inotrope positif du calcium, NIEDERGERKE (1956) observe que les conditions qui augmentent la prise de Ca^{++} par le coeur quiescent sont les mêmes que celles qui augmentent la contraction du coeur en activité. GROSSMAN et FURCHGOTT (1964) utilisant l'atrium de cobaye, montrent que l'entrée de calcium dans la préparation quiescente est proportionnelle à la concentration du calcium extracellulaire.

De nombreux auteurs ont montré que la contraction cardiaque est accompagnée d'une entrée additionnelle de calcium (WINEGRAD et SHANES 1962, NIEDERGERKE 1963, LANGER 1965). Selon WINEGRAD (1961) et NIEDERGERKE (1963 a et b) cette entrée de calcium dans la cellule myocardique déclencherait directement la contraction. Pour d'autres auteurs, tels SANDOW (1964 - 1965) travaillant sur le muscle squelettique, la contraction serait déclenchée par du calcium libéré du système sarcotubulaire sous l'influence d'une entrée calcique. Il existerait, selon NAYLER (1967) une différence entre les mécanismes d'activation de la contraction du muscle cardiaque et du muscle squelettique : le complexe Ca-activateur responsable du **déclenchement** de la contraction serait libéré de sites intracellulaires lors de l'entrée du Ca^{++} dans le muscle squelettique, tandis qu'il se formerait par combinaison du Ca^{++} extracellulaire avec des sites membranaires superficiels puis

serait libéré dans le myoplasme lors de l'excitation. Cette opinion est également celle de NIEDERGERKE (1963). NAYLER (1967) propose le schéma suivant :



Il semble bien que le calcium agisse à un niveau superficiel, si l'on considère la rapidité avec laquelle s'exerce son action. Ainsi WEIDMANN (1959) montre que cet ion est capable d'exercer son action inotrope positive même s'il atteint la cellule après le début de la contraction. Par ailleurs, NIEDERGERKE et HARRIS (1957) montrent à l'aide de ^{45}Ca

que la localisation du calcium se limite à la surface de la membrane. Cependant, LEE (1965), LEE et coll. (1966) signalent que si l'on fait passer des ondes électriques rectangulaires dans une suspension de reticulum sarcoplasmique de muscle cardiaque, il y a inhibition de l'accumulation de calcium ; ceci pourrait signifier que l'excitation, altérant le potentiel de membrane, système transverse compris, provoquerait, non seulement une inhibition de l'accumulation de Ca^{++} , mais également une libération du Ca^{++} du reticulum dans le myoplasme.

B) Action sur l'activité électrique.

Le calcium ne semble avoir qu'une influence assez faible sur le potentiel diastolique (HARRIS et MADJEREK 1948); WEIDMANN (1955). Toutefois, TRAUTWEIN et WITT (1952) constatent l'existence d'une faible hyperpolarisation associée à un raccourcissement du plateau du P.A. en milieu hypocalcique. Selon WARE, BENNET et Mc INTYRE (1955), le calcium est sans effet sur le P.A., mais Mc BROOKS, HOFFMAN, SUCKLING et ORIAS (1955), HOFFMAN et SUCKLING (1956), WALLON (1960) mettent en évidence une accélération de la repolarisation en milieu hypercalcique. Inversement, sous l'influence des milieux hypocalciques, le plateau s'allonge et diminue d'amplitude (HOFFMAN et SUCKLING, 1956), (CORABOEUF et GARNIER, 1960).

Des données plus récentes conduisent à envisager l'existence d'un courant calcique au cours de l'activité électrique. Ainsi, HAGIWARA et NAKAJIMA (1966), faisant agir du manganèse sur une fibre musculaire de bernacle, suppriment le P.A. et concluent que ce P.A. est d'origine calcique et que les ions Mn^{++} sont capables d'inhiber une perméabilité calcique ; ils signalent que ces ions Mn^{++} influent également sur l'évolution du P.A. ventriculaire de grenouille. NIEDERGERKE et ORKLAND (1966 a et b) mettent en évidence un effet double du calcium sur le P.A. ventriculaire de grenouille : une augmentation de la concentration extracellulaire du calcium provoque une augmentation de l'inversion de potentiel (overshoot), en particulier de la phase terminale lente de la dépolarisation ; des stimulations répétitives à la fréquence de 20/mn. entraînent une diminution de l'inversion de potentiel. Ces auteurs expliquent les résultats en attribuant la phase terminale de la dépolarisation à un courant calcique entrant ; pendant la période de stimulation, une certaine accumulation de calcium ionisé à l'intérieur de la cellule diminue l'inversion de potentiel en changeant la pile de concentration au calcium. De nombreux autres résultats sont en faveur de l'intervention d'un courant calcique au cours de l'activité électrique : citons les travaux de REUTER (1966 - 1967) sur la fibre de Purkinje, de CORABOEUF et VASSORT (1967) sur les tissus

ventriculaires de rat et de cobaye, de CARMELIET (1967) sur le tissu de Purkinje, enfin de ROUGIER et coll. (1968) sur des trabécules d'oreillettes de grenouille. Cependant, DUDEL, PEPER et TRAUTWEIN (1966) nient toute participation du calcium au développement du potentiel d'action des fibres de Purkinje.

- T E C H N I Q U E S -

L'étude de l'influence du pH du milieu extracellulaire a été réalisée sur deux types de préparations : coeur isolé et perfusé selon la technique de LANGENDORFF et lambeau isolé et perfusé dont la dissection et le mode de perfusion ont été décrites dans le chapitre I.

I - ETUDE DE LA CONTRACTION, DU DEBIT ET DE LE FREQUENCE
DU COEUR DE RAT ET DE COBAYE.

A) Technique de perfusion.

Le coeur isolé est rapidement canulé et adapté à l'appareil de perfusion. Le schéma de cet appareil est représenté sur la figure 25. Cet appareil se compose d'une chambre de très petit volume à laquelle s'ajuste la canule. Cette chambre, qui sert également de pièges à bulles, est en communication avec deux réservoirs, par l'intermédiaire de tubes en polyvinyle. Les réservoirs contiennent, l'un, la solution physiologique de référence (pH 7,4), l'autre, celle dont on désire étudier les effets sur le coeur. Les réservoirs, placés à une hauteur de 50 cm, déterminent ainsi la pression de perfu-

- Figure 25 -

Schéma de l'appareillage utilisé pour l'étude de la contraction, du débit, et de la fréquence de **coeurs** isolés.

Ox : arrivée d'oxygène ; B M : bain-marie ; P : purge ; d : débitmètre ; m : ensemble mécano-électronique ; Tr : transducteur ; E : enregistrement du mécanogramme ; C : comptage des contractions cardiaques. ; D : signal électromagnétique pour l'enregistrement du débit ; M : plume enregistreuse du mécanogramme ; R : signal électromagnétique enregistrant la fréquence cardiaque.

sion. Au moyen de robinets, il est possible de changer la composition du liquide physiologique au niveau du coeur. Le circuit de perfusion est maintenu à une température constante de 24°C par circulation d'eau chaude.

L'oxygénation des solutions physiologiques est assurée par barbotage d'oxygène pur.

B) Solutions physiologiques

Nous utilisons, dans ce travail, une solution physiologique dont le pH peut être ajusté à différentes valeurs. Cette solution diffère de celle généralement employée pour la perfusion du coeur de mammifère (voir **CORABOEUF** 1960), par l'absence de phosphate monosodique, de bicarbonate de sodium et de CO_2 qui constituent usuellement le tampon de la solution. Le pH est ici ajusté à l'aide du mélange THAM (Tris hydroxyméthyl - amino-méthane), HCl. Par ailleurs, les différentes concentrations des ions Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , ainsi que l'osmolarité de la solution sont conservées. La composition de ce liquide est la suivante, en millimoles par litre :

NaCl	144
KCl	5,60
CaCl_2	2,16
MgCl_2	0,24
THAM	5
HCl	suivant pH
Glucose	11

Le pH de la solution dépend de l'état d'ionisation du THAM, c'est-à-dire de la quantité de HCl ajoutée ; cette quantité est de 1 millimole pour un pH de 9,2 et de 4,85 millimoles pour un pH de 5,1. Avant emploi, le pH de la solution est mesuré au pHmètre et, au besoin, il est ajusté à la valeur désirée par addition de HCl. Un prélèvement de liquide est également testé au pHmètre après chaque expérience pour vérifier que le pH n'a pas varié.

L'emploi de ce liquide permet de faire varier la concentration des ions H^+ du milieu de survie en s'affranchissant des variations de concentration en ions bicarbonate et de la présence d'une certaine pression partielle en CO_2 habituellement nécessaires (le bicarbonate, comme le CO_2 , peut en effet, exercer un rôle propre sur les tissus). Le THAM est très peu toxique pour les tissus comme l'ont montré GIROUX et BEAULATON (1961) ; cette substance est d'ailleurs utilisée en médecine dans le traitement des acidoses (NAHAS et LIGOU 1959, MITTELMAN et ULTMAN 1962, THROWER, DARBY et ALDINGER, 1961). On peut cependant noter qu'elle provoque une déplétion cellulaire au niveau du foie (LAMBOTTE, 1968) mais celle-ci peut s'expliquer par la perméabilité particulièrement grande de la membrane des cellules hépatiques pour diverses molécules.

C) Technique d'enregistrement.

Nous enregistrons l'activité mécanique globale du coeur (apexogramme) au moyen d'un système mécano-électronique. Le coeur est relié à un ressort par une serre-fine fixée à l'apex ; ce dispositif permet l'obtention d'une contraction pratiquement isotonique. Un transducteur (RCA 5734) solidaire du ressort transmet la contraction cardiaque à une plume électromagnétique (ALVAR Reega T T). L'enregistrement du mécanogramme se fait sur cylindre enfumé (figure 25).

La vitesse de rotation du cylindre utilisée pour l'enregistrement des phénomènes contractiles ne permet pas d'obtenir le rythme cardiaque et ses variations. Nous mesurons celui-ci grâce à un compteur qui actionne un signal électromagnétique toutes les 30 contractions. Le compteur totalise les impulsions transmises au levier inscripteur du mécanogramme ; son fonctionnement n'est assuré que si l'amplitude de la contraction cardiaque est suffisamment grande ; c'est pourquoi, dans certaines expériences au cours desquelles la contraction est très diminuée, l'enregistrement du rythme devient impossible.

Le perfusat est recueilli dans un réservoir de faible capacité qui bascule lorsqu'il est plein. Lors du basculement, un contact à mercure permet la mise sous tension d'un inscripteur électromagnétique. On peut, ainsi, enregistrer le débit coronaire.

II - ETUDE DE L'ACTIVITE ELECTRIQUE

A) Appareil de perfusion

L'appareil, visible sur la figure 26, se compose d'une cuve de petites dimensions remplie de liquide physiologique, dans laquelle le coeur est partiellement immergé. Ce dernier est mis en relation, par l'intermédiaire de tubes en polyvinyle avec un certain nombre de réservoirs contenant les différents milieux étudiés. Ces réservoirs sont enfermés dans une enceinte où une circulation d'oxygène pur maintenue à une pression constante de 50 cm d'eau, assure la pression de perfusion. L'ensemble est entièrement thermorégulé à l'aide d'une circulation d'eau chaude.

B) Technique d'enregistrement

- Activité électrique :

L'électrogramme ventriculaire intracellulaire est enregistré entre une microélectrode fichée dans une cellule ventriculaire et une électrode en argent chloruré placée dans le liquide physiologique baignant le coeur.

Les microélectrodes sont obtenues par étirement de tubes capillaires. Elles sont remplies à l'aide d'une solution de KCl 3 M par ébullition sous vide. Avant chaque expérience,

la résistance de chaque électrode est mesurée à l'aide d'un montage potentiométrique. Ne sont retenues que les électrodes ayant une résistance de 10 à 20 megohms ; cette résistance correspond généralement à un diamètre de la pointe de l'ordre de 0,3 micron.

Du fait de cette résistance, il est nécessaire d'utiliser un changeur d'impédance pour pouvoir enregistrer le phénomène sur oscilloscope. Nous avons employé un changeur d'impédance utilisant un transistor à effet de champ (CHEVAL, 1966) dont la capacité d'entrée peut être compensée, ce qui permet d'enregistrer fidèlement les phases rapides. Dans quelques cas, nous avons employé un "Medistor", appareil de fabrication américaine.

Lors de l'utilisation des microélectrodes, seule la pointe est conservée, elle est reliée au changeur d'impédance par l'intermédiaire d'un fil d'argent de 25 microns. Ce montage, dû à WOODBURY et BRADY (1956) permet à la microélectrode de se ficher par son propre poids dans une cellule myocardique et d'y demeurer en dépit des mouvements du coeur.

Pour l'étude de la phase ascendante des potentiels d'action, nous différencions le phénomène à la sortie du changeur d'impédance, à l'aide d'une capacité de faible valeur.

- Activité mécanique :

Le coeur est fixé à un ressort par l'intermédiaire d'une serre-fine. Un transducteur RCA 5734 transmet à l'une des voies d'un oscilloscope à double faisceau (TEKTRONIX Type 502 A) les déformations du ressort. Cet enregistrement électrique de la contraction permet un recoupement facile avec les résultats précédemment obtenus sur cylindre enfumé.

- Enregistrement :

Les deux phénomènes, P.A. et contraction sont photographiés sur l'écran de l'oscilloscope.

L'ensemble de l'installation est représenté sur la figure 26

III - ETUDE DES MOUVEMENTS D'IONS.

La technique utilisée dans cette étude a été décrite dans le chapitre premier. Le lambeau ventriculaire droit perfusé est utilisé pour plusieurs raisons :

- Son faible encombrement permet l'emploi d'une chambre de charge de petites dimensions donc un lavage efficace du perfusat.

- Le temps réduit de circulation du perfusat dans le système artério-veineux (c. f. chapitre I) et l'absence de



- Figure 26 -

Installation pour l'étude de l'activité électrique.

A droite : l'enceinte à pression constante d'oxygène.

Au centre : la cuve de perfusion surmontée de la sonde changeur d'impédance..

A gauche : stimulateur, oscilloscope et camera.

. . .

cavités cardiaques susceptibles de diminuer l'efficacité du lavage en retenant un certain volume de perfusé mal renouvelé, sont autant d'éléments favorables à une telle étude.

- La survie d'une telle préparation ainsi que sa réponse aux diverses actions envisagées dans cette étude sont comparables à celles d'un cœur isolé et perfusé.

A) Mouvements de potassium

Nous utilisons les mêmes réglages que ceux décrits dans le chapitre I.

B) Mouvements de calcium

Les études sur les mouvements de calcium s'effectuent généralement à l'aide du ^{45}Ca . Cet isotope présente cependant l'inconvénient de n'émettre qu'un rayonnement β de faible énergie (0,254 MeV) qui ne peut, de ce fait, être détecté qu'à travers une épaisseur de tissu extrêmement faible. De plus la période relativement longue (165 jours), et la facilité avec laquelle il peut se fixer sur le squelette, en cas de contamination malencontreuse, en font un élément dangereux.

Nous lui avons préféré l'isotope ^{47}Ca (fourni par le C.E.N., Mol Donk, BELGIQUE) de période beaucoup plus courte (4,7 jours). Cet élément est un émetteur γ (0,50 MeV

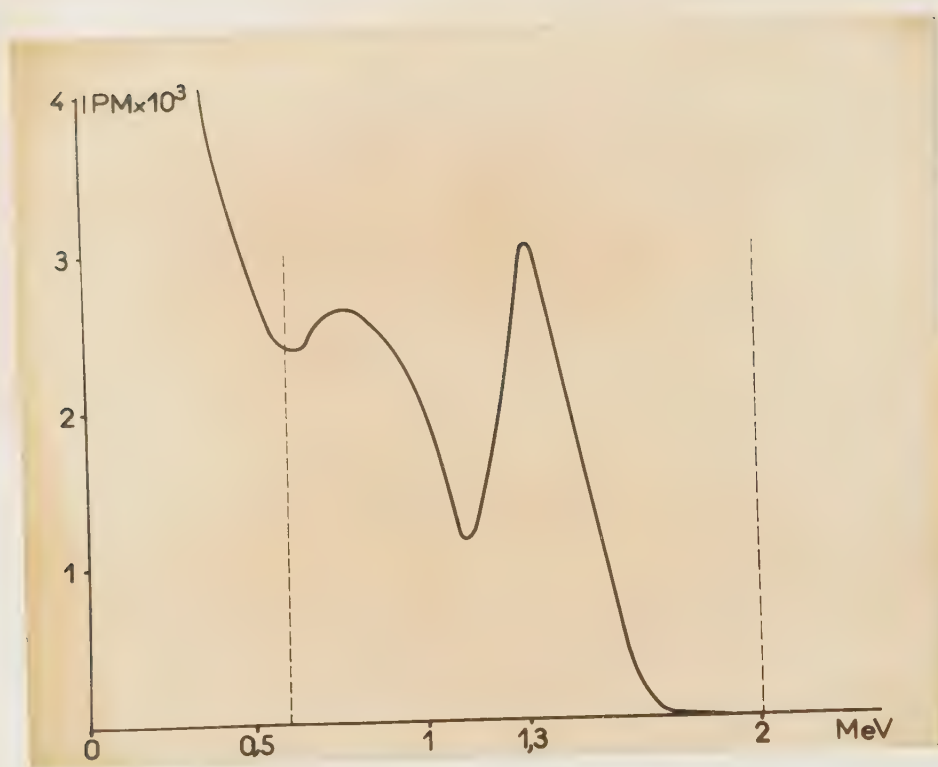
à 5,7%, 0,81 MeV à 5,7% et 1,31 MeV à 76,3%) ce qui permet une étude du même type que celle réalisée avec le ^{42}K : il est possible alors de suivre d'une façon instantanée, les mouvements de calcium sur du tissu vivant soumis à différents agents. Il est, cependant, nécessaire de prendre les mêmes précautions (blindage en laiton et réglage du spectromètre sur l'émission principale du ^{47}Ca) qu'avec le ^{42}K , du fait de l'existence d'une émission β de 2 MeV. La figure 27 indique le réglage utilisé au cours de cette étude : la détection est effectuée dans une bande d'énergie allant de 0,6 MeV à 2 MeV.

L'activité spécifique des solutions contenant du calcium radioactif est de 30 microcuries par litre. Cette activité est notablement plus faible que celle des solutions contenant du potassium radioactif, mais, à activité égale et dans les mêmes conditions, le comptage est cependant beaucoup plus élevé avec le ^{47}Ca , du fait que celui-ci émet son rayonnement γ principal dans 76,3% des désintégrations, alors que le ^{42}K ne l'émet que dans 18% des désintégrations.

IV - ETUDE DES ESPACES EXTRACELLULAIRES.

A) Choix de la molécule pour le marquage de l'espace extracellulaire

Il convient de choisir, pour cette étude, une molécule



- Figure 27 -

Spectre du ^{47}Ca . Nous avons figuré en tirets l'intervalle d'énergie dans lequel le comptage est effectué.

répondant à un certain nombre de critères :

- Cette molécule doit rester dans l'espace extracellulaire et ne pas pénétrer dans la cellule.

- Elle doit pouvoir diffuser très rapidement dans tout l'espace extracellulaire à cause de la brièveté de la perfusion à l'aide des milieux dont on veut étudier l'action : une telle perfusion avec des milieux de pH extrêmes ne peut, en effet, être très durable, sans risque de perturbations irréversibles de l'activité myocardique.

Nous avons choisi le sulfate de sodium marqué au ^{35}S . Selon JOHNSON (1955), NIEDERGERKE (1963), WALSER et coll.(1954), DANIELSON (1964), cette molécule convient parfaitement : sa pénétration dans la cellule est probablement très faible, sinon inexistante, et sa diffusion dans l'espace extracellulaire est telle, que l'équilibre est atteint en quelques minutes.

L'espace sulfate est généralement plus grand que l'espace mesuré avec des molécules organiques comme l'inuline, ce qui peut s'expliquer selon SHEATZ et WILDE (1950) par le fait que le sulfate pénètre mieux dans le réseau conjonctif qui enrobe chaque cellule .

B) Technique

Le coeur est perfusé au moyen d'un appareil simplifié comportant deux réservoirs. L'un contient du liquide

physiologique normal, l'autre le liquide marqué au ^{35}S (30 microcuries par litre), dont on veut étudier les effets.

Après perfusion pendant quelques minutes avec du liquide physiologique normal, le coeur est perfusé avec le liquide radioactif pendant 12 minutes exactement. Le ventricule droit est alors disséqué, séché entre deux feuilles de papier filtre puis pesé. Un échantillon de liquide de perfusion radioactif est prélevé. Le lambeau est desséché à 100°C pendant 24 heures puis pesé à nouveau. Le tissu desséché est broyé finement et la poudre obtenue pesée après dessiccation. Chaque broyat est mis en suspension dans un ml de NO_3H , 3N ; l'ensemble est soigneusement bouché et l'on attend 24 heures pour permettre à tout le sulfate de passer en solution. Après centrifugation une fraction aliquote de la solution nitrique est prélevée pour le comptage.

C) Comptage

Après dessiccation lente des prélèvements dans des coupelles, le comptage est réalisé à l'aide d'un compteur automatique à circulation gazeuse (TRACERLAB type BL 110 S).

Une correction est nécessaire à cause de l'atténuation possible du rayonnement β (0,167 MeV) par les sels contenus en beaucoup plus grande quantité dans le liquide

de perfusion que dans la solution nitrique. On prépare deux solutions radioactives, l'une est du liquide physiologique normal, l'autre est de l'acide nitrique 3N ; toutes deux reçoivent la même quantité de sulfate marqué. Les taux de comptage de chacune des solutions sont mesurés et l'on constate qu'ils sont entre eux dans un rapport de $3/4$.

- R E S U L T A T S -

Avant d'aborder l'étude de l'influence du pH extracellulaire sur le fonctionnement cardiaque, il était indispensable de vérifier les bonnes conditions de survie des coeurs de rat et de cobaye perfusés à l'aide d'un milieu dépourvu de phosphate et de bicarbonate et dont le pH est ajusté au moyen de THAM et de HCl.

Nous avons, ensuite, étudié l'action comparée des milieux acides puis alcalins. Cette étude porte sur :

- la contraction cardiaque, le débit coronaire et le rythme (coeur entier perfusé).
- l'activité électrique unicellulaire (coeur entier perfusé).
- les mouvements de ^{42}K et de ^{47}Ca (ventricule perfusé).
- l'espace extracellulaire (coeur entier dont on prélève le ventricule droit)

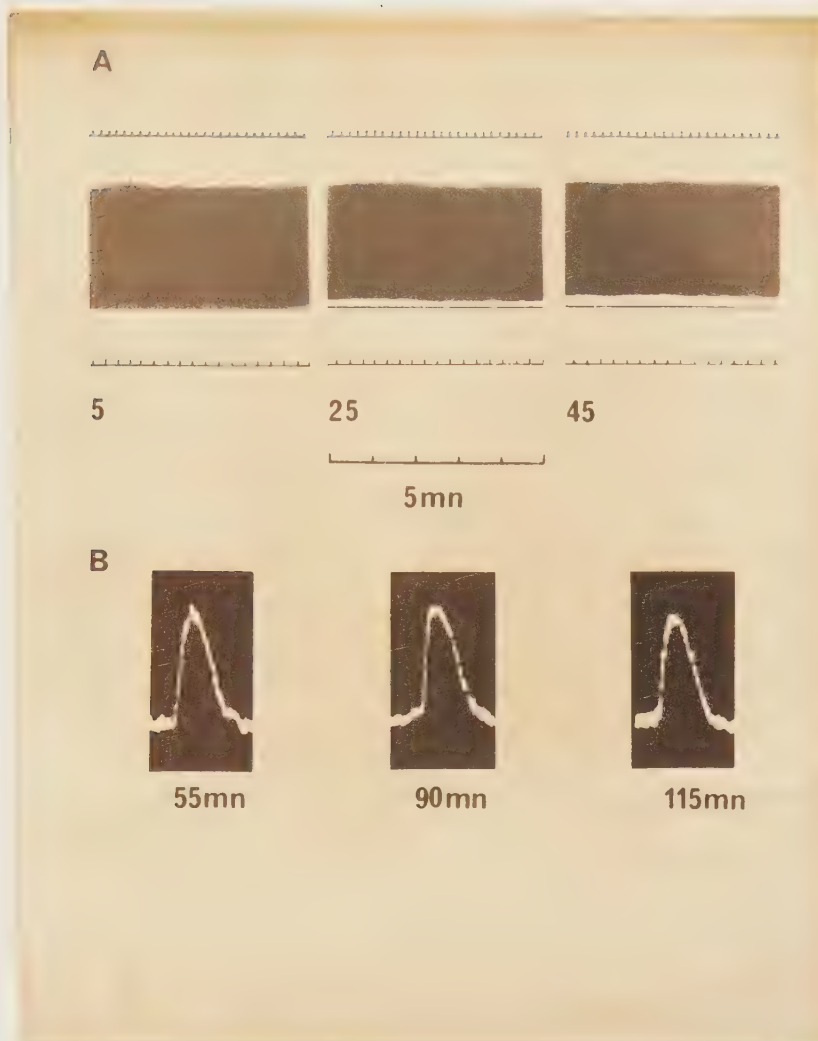
I - COMPORTEMENT DES COEURS DE RAT ET DE COBAYE PER-
FUSES PAR LE LIQUIDE THAM-HCl.

Les différentes préparations sont perfusées par du

liquide physiologique sans phosphate ni bicarbonate. Le pH est ajusté à la valeur 7,4 à l'aide de THAM et de HCl. Le liquide est maintenu à 24°C et son oxygénation est assurée par barbotage d'oxygène pur.

L'examen de la figure 28 montre que l'activité mécanique du coeur de rat stimulé à la fréquence de 3/s ne varie pratiquement pas après 50 minutes de perfusion avec le liquide THAM-HCl ; on note, tout au plus, une légère augmentation du tonus diastolique, cependant que l'amplitude de la contraction reste constante. On peut également noter que le débit coronaire reste stable tout au long de la perfusion (tracé inférieur de la figure 28 A). La figure 28B concerne la survie du lambeau ventriculaire droit de rat perfusé par voie coronaire à l'aide du même liquide ; la contraction est enregistrée, dans ce cas, avec un transducteur à jauges de contrainte. Nous constatons que, là encore, l'activité mécanique est parfaitement conservée après une perfusion de 90 minutes avec le liquide THAM-HCl. Une très légère diminution d'amplitude de la contraction se manifeste après 110 mn.

Les expériences que nous venons de décrire ont été reprises sur le coeur de cobaye. La figure 29A montre un maintien satisfaisant de l'activité mécanique du coeur de cobaye stimulé à la fréquence de 2 cycles par seconde et perfusé avec le liquide physiologique à pH 7,4. Comme chez le rat, on



- Figure 28 -

A - Activité mécanique, fréquence et débit coronaire du coeur de rat perfusé par une solution physiologique à 24°C sans phosphate ni bicarbonate, maintenue à pH 7,4 par le tampon TRIS-HCl.

De haut en bas figurent :

- la fréquence cardiaque
- l'amplitude de la contraction
- le débit coronaire

B - Activité mécanique du lambeau ventriculaire droit de rat perfusé par voie coronaire avec le même liquide physiologique qu'en A.

ne note pas de variation importante du débit coronaire. La figure 29B concerne la préparation ventriculaire droite, perfusée par le même liquide ; après un délai de 110 minutes, la force contractile n'a que très peu diminué. On peut considérer cette légère variation comme normale ; elle entre, en effet, dans les limites généralement constatées lors de la perfusion de coeurs isolés à l'aide de liquide physiologique conventionnel (avec tampon phosphate et bicarbonate).

Compte tenu de l'absence de toxicité de ce liquide physiologique THAM-HCl à pH 7,4 sur les différentes préparations cardiaques de rat et de cobaye, il nous a paru possible de considérer ce milieu comme normal et de le prendre comme référence dans l'étude de l'influence du pH extracellulaire.

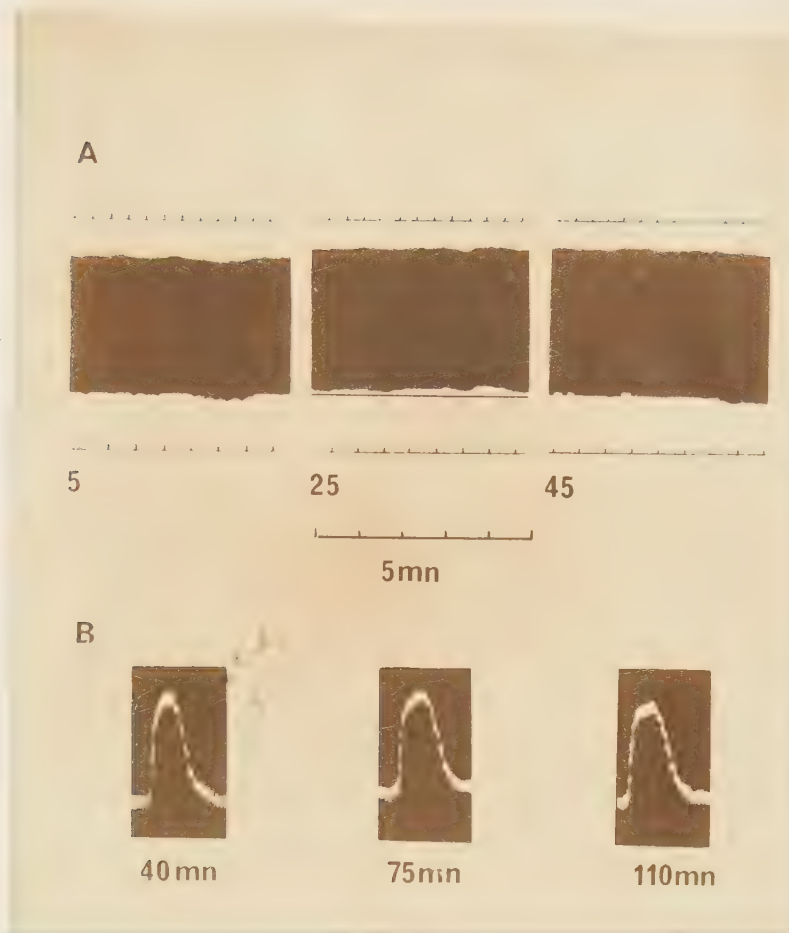
Ce milieu présente l'avantage de permettre :

- le maintien d'un pH rigoureusement constant au niveau de la préparation ;

- la suppression des effets du CO_2 sur le myocarde ;

- le maintien d'une concentration constante des ions divalents, quelle que soit la valeur du pH extracellulaire.

Avec des liquides physiologiques classiques, par contre, la présence d'ions bicarbonate et phosphate rend difficile l'étude des effets des milieux alcalins, du fait de la précipitation des sels de calcium.



- Figure 29 -

A - Activité mécanique, fréquence et débit coronaire du coeur de cobaye perfusé par la solution physiologique à 24°C sans phosphate ni bicarbonate, maintenue à pH 7,⁴ par le tampon THAM-HCl.

B - Activité mécanique du lambeau ventriculaire droit de cobaye perfusé par voie coronaire avec le même liquide physiologique qu'en A.

Ces expériences montrent également que les ions phosphate et bicarbonate ne sont pas indispensables, tout au moins pendant les deux premières heures de perfusion, au maintien de l'activité normale de nos préparations.

II - INFLUENCE DES MILIEUX ACIDES SUR LES COEURS DE RAT ET DE COBAYE.

A) Influence sur la contraction, le débit coronaire et la fréquence.

Nous considèrerons d'abord les variations de la force contractile et du débit coronaire du coeur maintenu à rythme constant par entraînement électrique (la fréquence imposée est supérieure de 20% à la fréquence spontanée). Le maintien d'une fréquence constante permet de s'affranchir des variations d'amplitude de contraction dues à de simples changements de rythme cardiaque (KRUTA et STEJSKALOVA 1960).

Nous analyserons ensuite, l'influence de ces milieux sur le rythme cardiaque ; dans ce cas, le coeur bat spontanément.

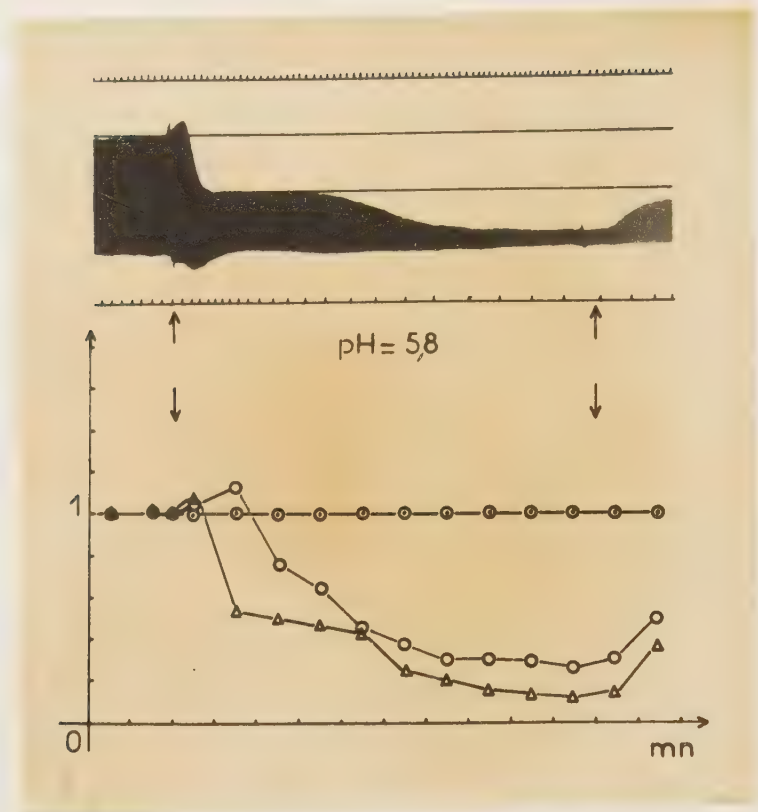
Nous décrirons les résultats concernant le coeur de rat, puis le coeur de cobaye. Chacune des figures comporte l'enregistrement de la fréquence (tracé supérieur), l'apexogramme

(tracé médian) et le débit coronaire (tracé inférieur), ainsi que les courbes traduisant les variations de ces différents paramètres, exprimés en unités arbitraires, en fonction du temps (les cercles pointés correspondent au rythme cardiaque, les triangles à la contraction, les cercles au débit coronaire). La valeur 1 correspond, dans tous les cas, à l'amplitude de la contraction, au débit et au rythme précédant immédiatement l'action du milieu anormal.

a) Coeur de rat

La figure 30 montre l'action d'un milieu de pH 5,8 sur le coeur de rat entraîné. Après un effet inotrope positif initial mais de courte durée auquel est associé un effet tonotrope négatif, ce milieu provoque une importante diminution de la force contractile qui se produit en deux temps : d'abord une baisse rapide de l'amplitude de la contraction suivie d'une stabilisation temporaire (4 minutes dans le cas présent) à 45% de la valeur initiale ; puis une seconde phase de diminution de la force contractile qui tombe à moins de 20% de la valeur initiale.

Le débit coronaire augmente pendant l'effet inotrope positif, puis diminue progressivement pour atteindre une valeur de 30 % de la valeur initiale quand la force contractile est à



- Figure 30 -

Action du milieu de pH 5,8 sur le coeur de rat entraîné électriquement.

En haut : Enregistrement de la fréquence (tracé supérieur) de l'amplitude de la contraction (tracé médian) et du débit coronaire (tracé inférieur).

En bas : Variations, exprimées en unités arbitraires, de la fréquence cardiaque (cercles pointés), de l'activité mécanique (triangles) et du débit coronaire (cercles), pendant et après l'action du milieu de pH 5,8.

L'unité correspond aux valeurs de la contraction, de la fréquence et du débit coronaire, immédiatement avant l'action du milieu anormal.

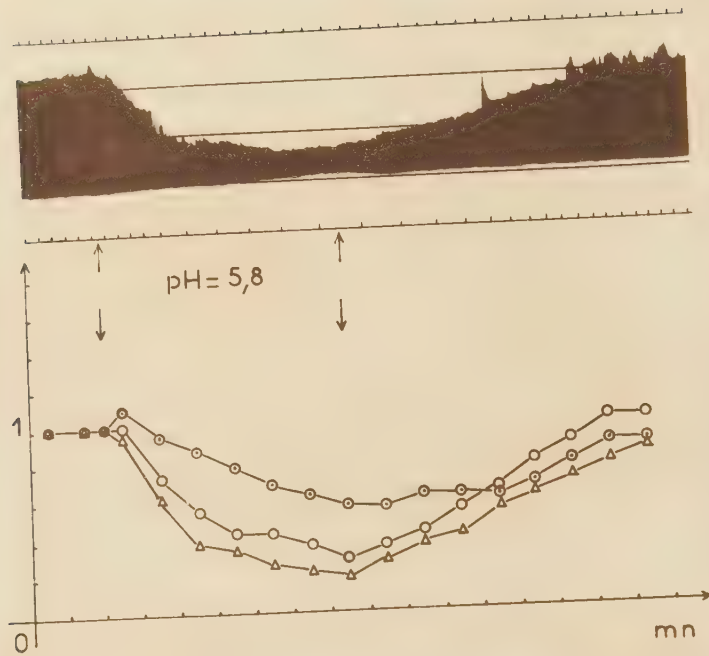
son minimum.

La fréquence cardiaque est, elle aussi, perturbée par l'action du milieu de pH 5,8. L'examen de la figure 31 révèle, en effet, un ralentissement de plus en plus marqué du rythme cardiaque au fur et à mesure que se déroule la perfusion par le milieu anormal. On note, sur cette même figure que la diminution de la force contractile se produit de façon plus progressive que lorsque le coeur est entraîné (figure 30).

Le retour aux conditions normales permet une réversibilité généralement bonne des variations de la force contractile, du débit coronaire et de la fréquence cardiaque (figure 31).

b) Coeur de cobaye

L'examen de la figure 32 montre que le milieu de pH 5,8 ne permet pas le maintien d'une activité mécanique stable du coeur de cobaye. On observe, en effet, au cours de la perfusion, une diminution importante de l'amplitude de la contraction. Cette diminution est due à l'association d'un effet tonotrope positif très net et d'un abaissement du niveau systolique. On remarque cependant, que, comme dans le cas du coeur de rat, cette diminution de l'amplitude de la contraction se produit en deux temps avec un premier stade où la force contractile reste



- Figure 31 -

Action du milieu acide de pH 5,8 sur le coeur de rat en rythme spontané.

Cercles pointés : fréquence cardiaque

Triangles ; contraction

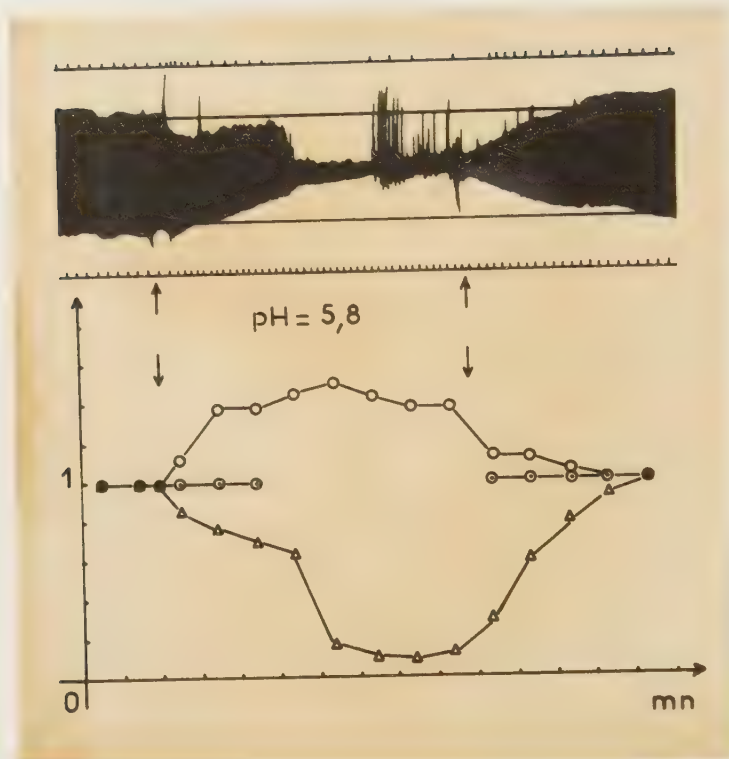
Cercles : débit coronaire

relativement constante et un deuxième stade où la contraction s'effondre cependant que continue de s'installer une importante contracture. Des troubles du rythme apparaissent après un certain délai (5 minutes dans le cas de la figure 32) ; ils traduisent d'importants troubles de conduction. Le coeur devient difficilement stimuable ce qui implique une augmentation du seuil.

Le débit coronaire, à la différence de ce que l'on observe chez le rat, augmente dès l'action du milieu acide pour atteindre une valeur assez stable supérieure de 40% à la valeur initiale.

Les tracés de la figure 33 correspondent aux résultats obtenus par l'action du même milieu de pH 5,8 sur le coeur de cobaye non entraîné. On note, à nouveau, une diminution de l'amplitude de la contraction associée à un important effet inotrope positif. Cependant, cette diminution ne se fait pas en deux temps comme dans le cas du coeur entraîné (figure 32). Les troubles du rythme ainsi que la faible amplitude de la contraction ne permettent pas d'enregistrer les variations de la fréquence cardiaque ; nous notons, cependant, que celle-ci a tendance à diminuer dès l'action du milieu acide.

Le retour aux conditions normales permet une bonne réversibilité des différents phénomènes observés.



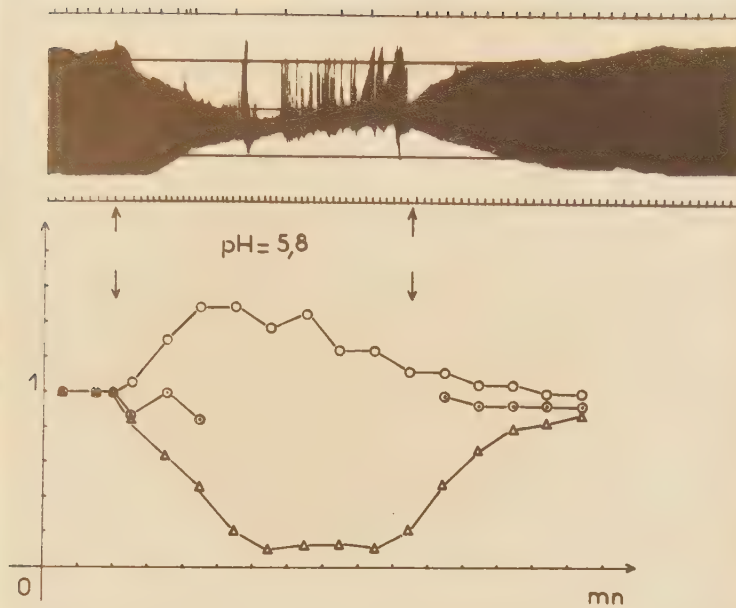
- Figure 32 -

Action du milieu de pH 5,8 sur le coeur de cobaye entraîné électriquement.

Cercles pointés : fréquence cardiaque

Triangles : contraction

Cercles : débit coronaire



- Figure 33 -

Action du milieu de pH 5,8 sur le coeur de cobaye en rythme spontané.

Cercles pointés : fréquence cardiaque

Triangles : contraction

Cercles : débit coronaire

En résumé, l'observation des différents tracés présentés indique que l'enrichissement du milieu extracellulaire en ions H^+ provoque les effets suivants :

- chez le rat,

- effet inotrope négatif, s'établissant en deux temps, sur le coeur entraîné, et, progressivement, sur le coeur en rythme spontané ;

- diminution du débit coronaire ;

- effet chronotrope négatif ;

- chez le cobaye,

- effet inotrope négatif s'établissant, comme chez le rat, en deux temps, sur le coeur entraîné et progressivement, sur le coeur en rythme spontané ;

- effet tonotrope positif important ;

- augmentation du débit coronaire ;

- apparition d'importants troubles de conduction.

B) Influence sur l'activité électrique.

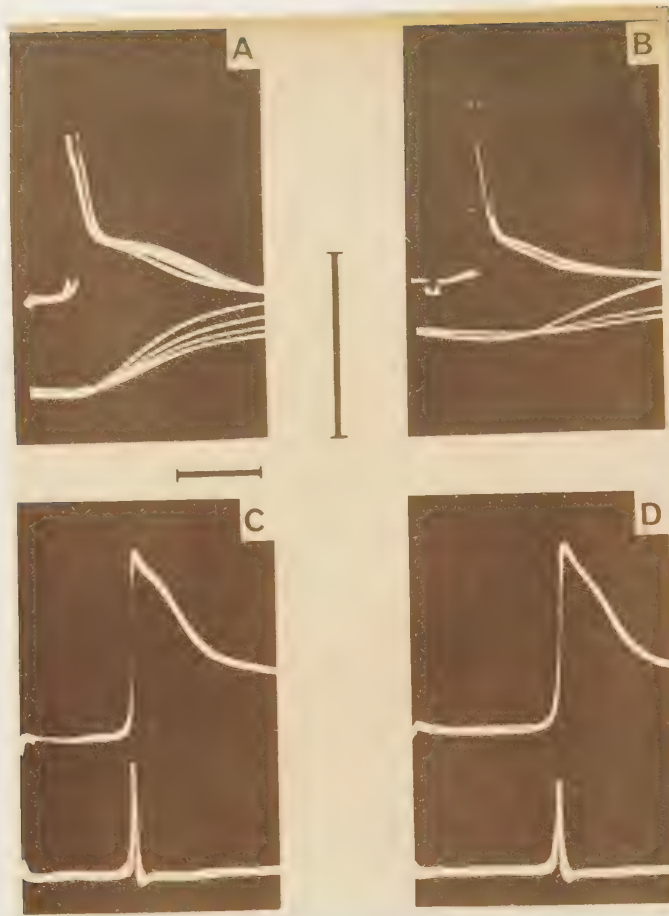
La relative insensibilité du potentiel d'action de cobaye au milieu de pH 5,8 nous a amené à employer un milieu encore plus acide (pH 5,1) dont les effets sur l'activité

mécanique, le débit coronaire et la fréquence se sont révélés être les mêmes que ceux obtenus à pH 5,8.

Au cours de cette étude, nous avons continué à enregistrer la contraction cardiaque comme témoin de l'action du milieu (tracé inférieur des différentes figures). Les préparations sont entraînées électriquement afin que l'étude des variations de l'activité électrique unicellulaire soit faite à rythme constant ; les variations de fréquence provoquent, en effet, des variations de la durée du P.A. (WOODBURY, HECHT et CHRISTOPHERSON 1951).

a) coeur de rat.

L'activité électrique unicellulaire (P.A. du coeur de rat est modifiée de façon sensible dès que la concentration extracellulaire en ions H^+ augmente. Les figures 34A et 34B montrent l'action d'un milieu de pH 5,1 sur le P.A. ; la figure 34A correspond à une durée d'action de 2 minutes ; une photo est prise toutes les 30 secondes. On note une augmentation de la vitesse de repolarisation qui atteint surtout le plateau, lequel est nettement déprimé. Ni la polarisation diastolique, ni l'amplitude du P.A. ne sont modifiées. Le décalage des différents P.A. par rapport à l'artéfact de stimulation met en évidence une diminution du temps de latence ou de la vitesse de conduction. Le tracé inférieur montre l'évolution de la



- Figure 34 -

Action d'un milieu de pH 5,1 sur l'activité électrique ventriculaire du coeur de rat.

A - Action du milieu pendant 2 minutes ; 1 photo a été prise toutes les 30 secondes.

Tracé supérieur : P.A.

Tracé inférieur : contraction

B - Retour au milieu normal après 6 minutes d'action du milieu de pH 5,1 (autre cellule).

Tracé supérieur : le P.A. le plus précoce après l'artéfact de stimulation est la superposition de 2 tracés obtenus 1 mn et 3 mn après le retour aux conditions normales.

Tracé inférieur : évolution de la contraction.

C - P.A. (tracé supérieur) et dérivée (tracé inférieur) en milieu normal (pH 7,4)

D - P.A. (tracé supérieur) et dérivée (tracé inférieur) après 3 minutes d'action du milieu acide de pH 5,1 (même cellule que C)

Echelle verticale : 100 mV

Echelle horizontale : 100 ms (A), 50ms (B), 25 ms (C et D).

contraction dans le même sens que celle précédemment décrite. La figure 34B correspond au retour aux conditions initiales après 6 minutes d'action du milieu acide. L'activité électrique est modifiée de la même manière que sur le tracé de la figure 34A, mais, très rapidement, la vitesse de conduction augmente à nouveau et, au bout d'une minute, le plateau reprend son décours initial (le P. A. le plus précoce correspondant à la superposition de 2 tracés réalisés 1 minute et 3 minutes après le retour aux conditions normales). La récupération du phénomène mécanique est plus lente que celle du phénomène électrique.

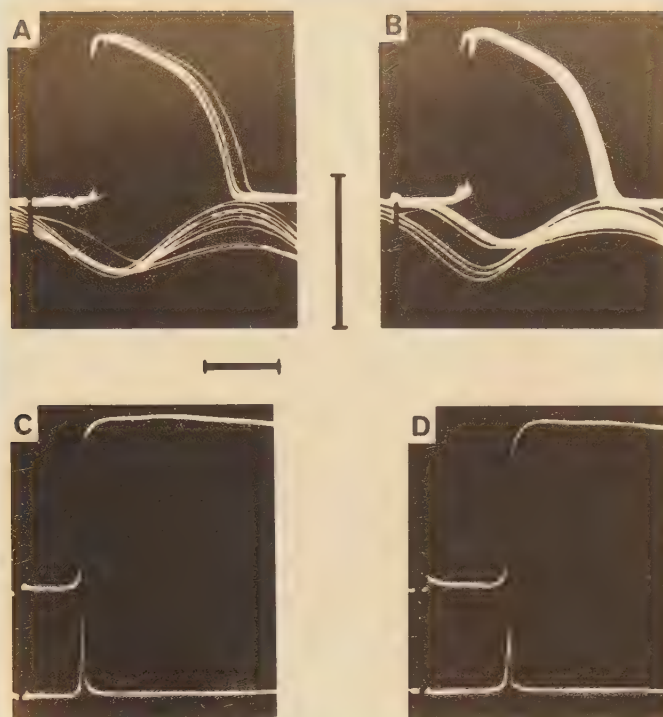
Les figures 34C et 34D mettent en évidence les variations de la vitesse de dépolarisation. Sur chacune d'elles, le tracé supérieur représente la phase ascendante du P.A. et le tracé inférieur, sa dérivée. Le tracé C correspond à l'activité électrique en milieu normal (liquide de référence à pH 7,4) le tracé D à l'activité électrique en milieu acide (pH 5,1) enregistrée dans la même cellule que le tracé C après 3 minutes d'action du milieu acide. On constate que la dérivée diminue bien que l'amplitude du P.A. reste la même. Ces mêmes tracés (pris à grande vitesse de balayage) mettent également en évidence la modification de la première phase de repolarisation sous l'action du milieu anormal. Le décours sigmoïde de cette phase, visible en milieu normal, se trouve estompé, lors de

l'action du milieu acide.

b) coeur de cobaye.

Nous avons soumis le coeur de cobaye à l'action du même milieu acide de pH 5,1, dont les effets sur la contraction, sur la fréquence et sur le débit coronaire sont en tous points comparables à ceux du milieu de pH 5,8. Nous avons utilisé ce milieu afin de tenter de modifier le P.A. ventriculaire tout en conservant une bonne réversibilité des différents phénomènes étudiés. Il est nécessaire d'utiliser pour la stimulation, un choc électrique largement supraliminaire si l'on veut imposer un rythme constant à ce type de préparation dont l'entraînement électrique se révèle plus difficile que celui du coeur de rat.

La figure 35A montre l'action de ce milieu sur l'activité mécanique et le P.A. ventriculaire de cobaye . Au bout de 2 minutes, aucune variation importante de l'allure du P.A. n'apparaît encore, bien que l'activité mécanique soit déjà nettement diminuée. Un examen plus approfondi montre une légère augmentation de la durée du P.A. due à un allongement du plateau . Par ailleurs, ni la polarisation diastolique, ni l'amplitude du P.A. ne sont modifiées. La seule action nettement visible sur ce tracé est une diminution de la vitesse de conduction (ou une augmentation du temps de latence) qui entraîne



- Figure 35 -

Action d'un milieu de pH 5,1 sur l'activité électrique ventriculaire du coeur de cobaye

A - Action du milieu pendant 2 minutes sur l'activité électrique (tracé supérieur) et la contraction (tracé inférieur).

B - Retour aux conditions normales après 7 minutes d'action du milieu de pH 5,1 (autre cellule)

C - P.A. (tracé supérieur) et dérivée (tracé inférieur) en milieu normal (pH 7,4)

D - P.A. (tracé supérieur) et dérivée (tracé inférieur) après 4 minutes d'action du milieu de pH 5,1 (même cellule que C)

Echelle verticale : 100 mV

Echelle horizontale : 100 ms (A et B), 25 ms (C et D)

le décalage des différents P.A. par rapport à l'artéfact de stimulation.

La figure 35B représente le retour aux conditions normales après 7 minutes d'action du milieu acide. L'enregistrement de la contraction met en évidence l'apparition d'une contracture semblable à celle que nous avons décrite plus haut. On note un léger retard de la repolarisation dû à un léger allongement du plateau. Aucun changement appréciable de la polarisation diastolique n'est visible. L'amplitude du P.A. est conservée.

Comme dans le cas du rat, nous avons étudié la vitesse de la phase ascendante du P.A. Les figures 35C et 35D montrent la phase ascendante et sa dérivée, respectivement à pH 7,4 et à pH 5,1. Les deux tracés ont été réalisés sur la même cellule à 4 minutes d'intervalle. Bien que l'amplitude du P.A. n'ait pas variée de façon sensible, la dérivée est très nettement diminuée en milieu acide, ce qui traduit un ralentissement marqué de la phase de dépolarisation. Il semble que ce ralentissement affecte surtout la composante initiale, rapide de cette phase.

En résumé, l'observation des différents tracés présentés indique que l'enrichissement du milieu extracellulaire en ions H^+ provoque les effets suivants :

- chez le rat,

- augmentation de la vitesse de repolarisation provoquant une dépression du plateau et un raccourcissement du P.A. ;

- pas de variation de la polarisation diastolique ;

- pas de variation de l'amplitude du P.A. ;

- vitesse de dépolarisation diminuée ;

- temps de latence ou conduction diminué ;

- chez le cobaye,

- très léger allongement de la durée du P.A. ;

- pas de variation de la polarisation diastolique ;

- pas de variation de l'amplitude du P.A. ;

- temps de latence ou vitesse de conduction diminué ;

C) Influence sur les mouvements de ^{42}K .

Au cours de cette étude, nous envisagerons les échanges de ^{42}K pendant la perfusion des préparations à l'aide de liquide radioactif (courbes de "charge"), et, pendant la perfusion à l'aide de liquide non radioactif après la charge préalable de la préparation (courbes de "décharge").

L'enregistrement de la contraction à l'aide d'un

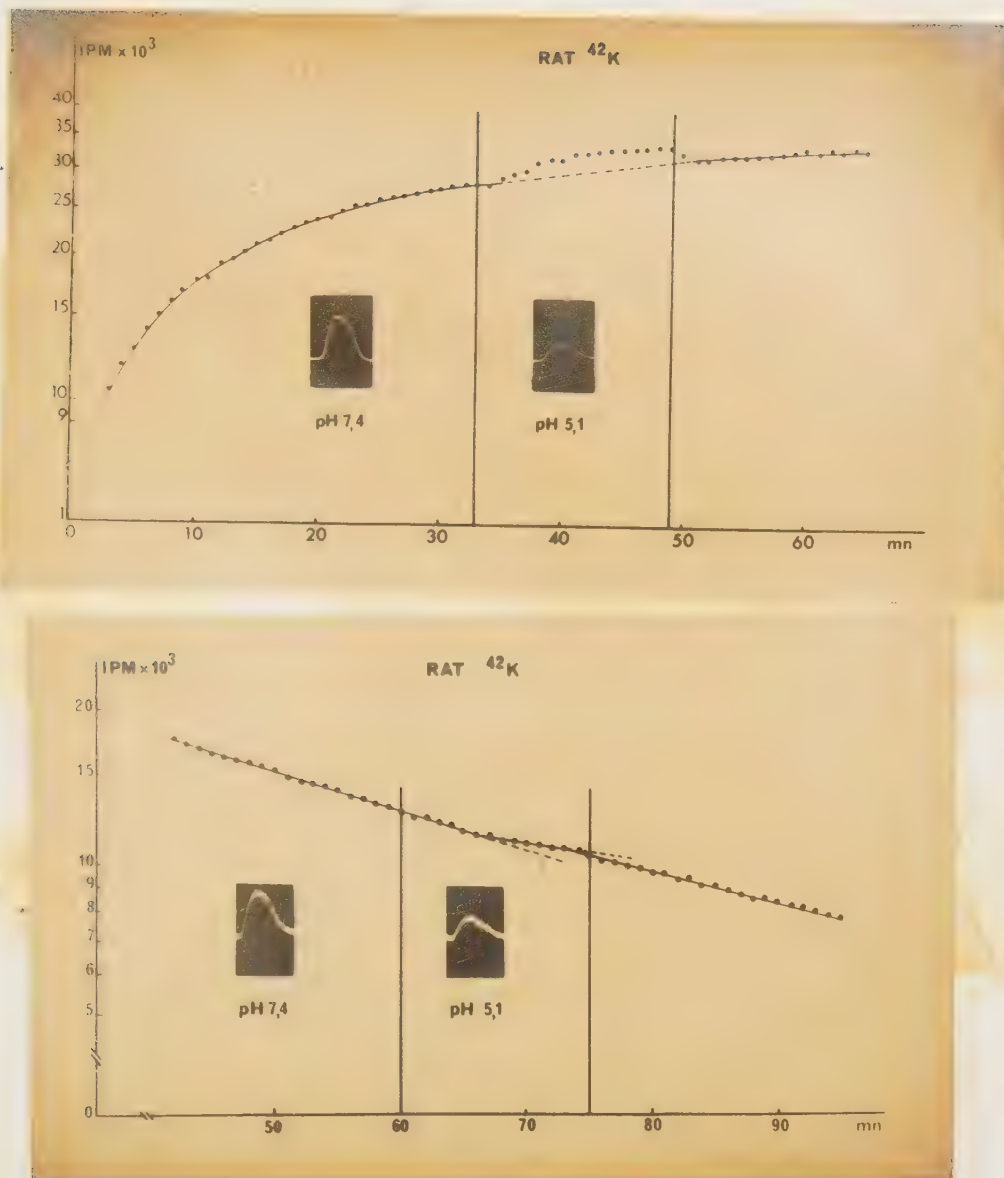
transducteur à jauges de contrainte ne nous a pas permis d'apprécier de façon certaine les variations éventuelles de tonus diastolique ; c'est pourquoi nous n'avons représenté sur les courbes que les variations d'amplitude de la contraction.

a) coeur de rat.

La figure 36 rassemble les résultats obtenus pendant les expériences de charge et de décharge de préparations ventriculaires droites perfusées.

Lors de la charge (figure 36 en haut), le passage en milieu acide provoque une augmentation de la prise de ^{42}K par la préparation, cependant que la contraction, enregistrée après 5 minutes d'action, est considérablement diminuée. L'augmentation de radioactivité se stabilise et voit même son importance diminuer très légèrement si l'on se réfère à la courbe normale de charge figurée en tirets. Le retour aux conditions initiales entraîne une perte rapide de ^{42}K jusqu'à ce que la courbe de charge en milieu normal soit de nouveau atteinte.

La courbe de la partie inférieure de la figure 36 montre l'action du milieu acide pendant la "décharge". Ce milieu provoque un ralentissement de la perte de ^{42}K par les cellules, qui ne dure généralement pas pendant toute la durée



- Figure 36 -

Action du milieu de pH 5,1 sur la prise de ⁴²K (courbe de "charge", en haut) et sur la perte de ⁴²K (courbe de "décharge", en bas) par le ventricule droit perfusé de rat.

Le temps de l'action du milieu anormal est indiqué par les traits verticaux.

La contraction de la préparation en milieu normal et en milieu acide est figurée sous les courbes de charge et de décharge.

IPM : impulsions par minute.

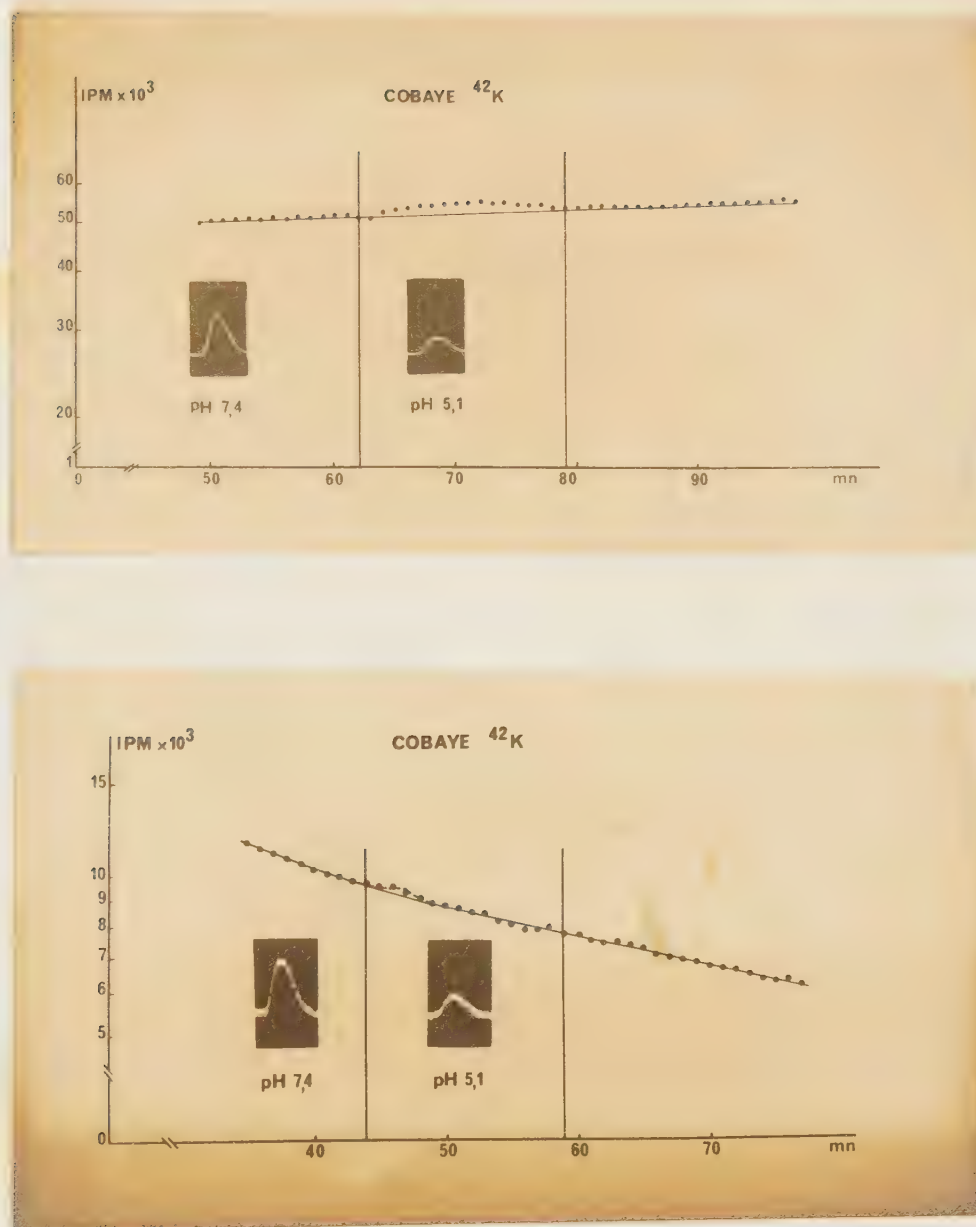
d'action du milieu acide; la pente initiale est en effet, le plus souvent atteinte de nouveau avant le retour en milieu normal.

On observe donc, sous l'action des milieux acides, une prise accrue de potassium radioactif lors de la charge et une perte ralentie (au moins pendant un certain temps), lors de la décharge.

b) Coeur de cobaye.

L'action du milieu acide de pH 5,1 sur les échanges potassiques au niveau du ventricule droit de cobaye est représentée sur la figure 37. On observe, comme chez le rat, une augmentation de la prise de ^{42}K par la préparation lors du passage en milieu acide (figure 37 en haut), mais cette prise n'est que transitoire et le niveau normal de la charge est de nouveau atteint avant la fin de l'action. La figure 37 en bas, montre le type de courbe obtenue lors de la décharge : aucun phénomène important n'est décelable, si ce n'est un léger ralentissement de la perte de ^{42}K au début de l'action du milieu acide à la suite duquel la vitesse d'échange redevient normale.

En résumé, les milieux de pH 5,1 provoquent sur les échanges potassiques chez le rat et le cobaye, les effets suivants :



- Figure 37 -

Action du milieu de pH 5,1 sur la prise de ^{42}K (courbe de "charge", en haut) et la perte de ^{42}K (courbe de "décharge", en bas) par le ventricule droit perfusé de cobaye.

- augmentation de la prise de ^{42}K lors de la charge ; cette augmentation a tendance à diminuer au cours de la perfusion;

- ralentissement transitoire (net chez le rat, peu marqué chez le cobaye) de la perte de ^{42}K pendant la "décharge" .

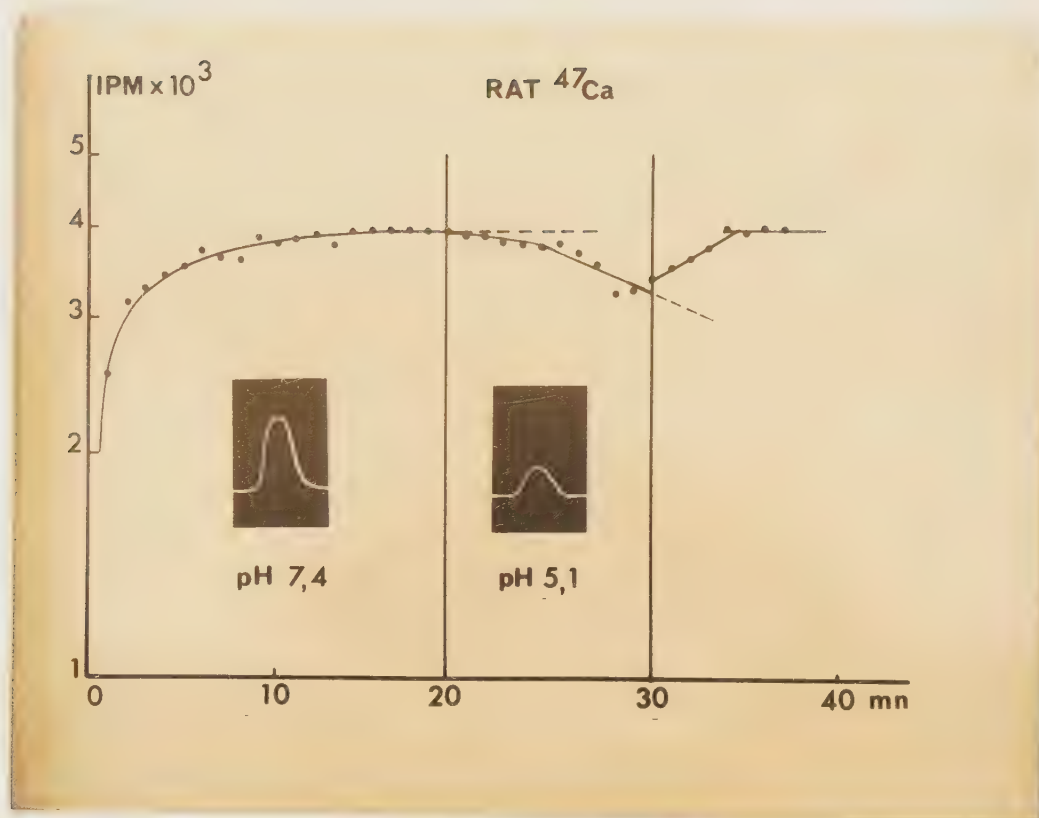
D) Influence sur les mouvements de ^{47}Ca .

Nous n'avons réalisé, pour cette étude, que des expériences de charge ; la vitesse de renouvellement du calcium échangeable déjà signalée par NIEDERGERKE (1963), ainsi que les faibles activités spécifiques que nous avons pu utiliser ne permettent pas des conditions de comptage suffisamment précises pour l'étude de la décharge.

a) Coeur de rat.

La figure 38 met en évidence l'action du milieu de pH 5,1 sur l'échange de calcium radioactif dans le ventricule droit de rat. Nous remarquons qu'en milieu normal (pH 7,4) l'échange de calcium est beaucoup plus rapide que l'échange de potassium ; un plateau est atteint au bout de 15 à 18 minutes ce qui signifie qu'à ce moment, il y a autant de ^{47}Ca qui quitte la préparation qu'il y en a qui s'y fixe ou qui y entre.

L'action du milieu de pH 5,1 provoque une diminution de la radioactivité qui s'établit en deux temps : lente au



- Figure 38 -

Action du milieu de pH 5,1 sur les mouvements de ^{47}Ca au niveau du ventricule droit perfusé de rat.

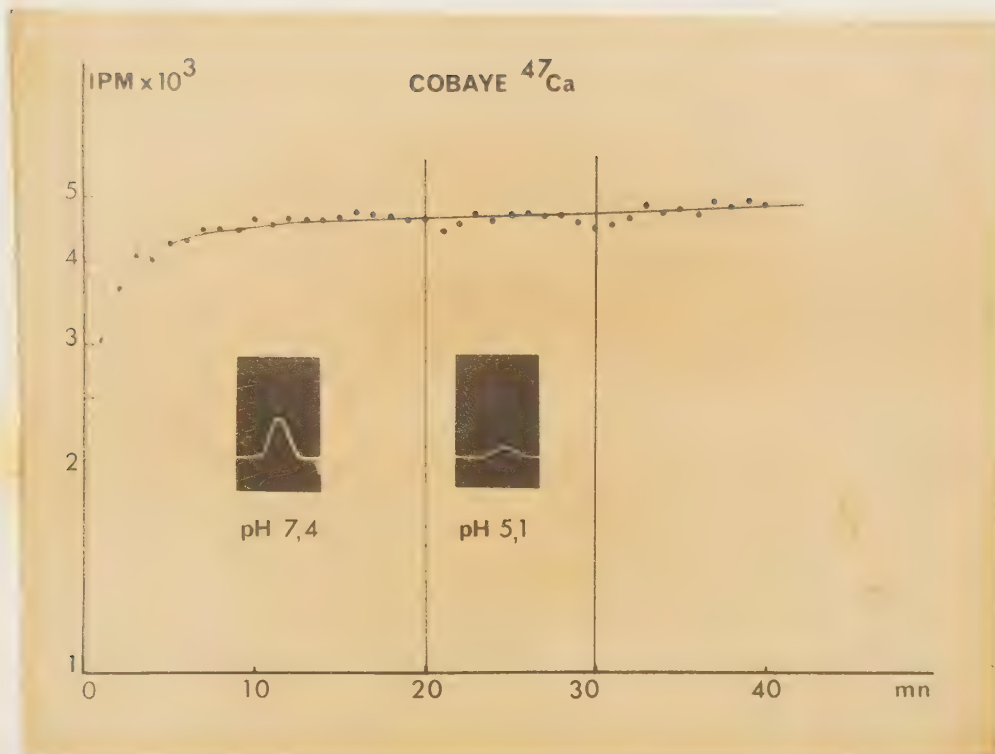
départ elle s'accroît après 5 minutes d'action pour atteindre 10% de la charge totale. Le retour aux conditions initiales permet une récupération totale.

Il apparaît donc qu'en milieu acide le contenu calcium échangeable diminue et que par conséquent la préparation fixe ou absorbe moins de calcium.

b) Coeur de cobaye.

Nous avons réalisé le même type d'expérience chez le cobaye. La figure 39 donne un exemple de courbe de charge obtenue sur cette préparation. A la différence de ce qu'ont montré les expériences concernant le rat, on n'observe pas ici de diminution nette du contenu de la préparation en ^{47}Ca . Au début de l'action et plus nettement encore à la fin de celle-ci, on note une légère baisse de l'activité. Tout se passe comme si une perte de calcium s'ébauchait puis tendait à être momentanément compensée ; ce phénomène pourrait correspondre à la phase lente décrite précédemment. En fin d'action, on retrouve, mais de manière moins nette que chez le rat, une diminution de la radioactivité. Le retour aux conditions normales s'accompagne d'une récupération du contenu calcique de la préparation.

En résumé, les milieux de pH 5,1 provoquent sur les échan-



- Figure 39 -

Action du milieu de pH 5,1 sur les mouvements de ^{47}Ca au niveau du ventricule droit perfusé de cobaye.

ges de calcium les effets suivants :

- chez le rat,

- diminution du contenu en ^{47}Ca qui se produit en deux temps : une phase lente et une phase rapide ;

- chez le cobaye,

- seule la deuxième phase est discernable.

E) Influence sur l'espace extracellulaire.

a) Coeur de rat.

La tableau II rassemble les résultats de 10 expériences réalisées chez le rat, dont 5 en milieu normal et 5 en milieu acide (pH 5,1). L'espace extracellulaire moyen en milieu normal est évalué à 31 ml. par 100 g de poids frais. En milieu acide, la valeur moyenne de cet espace est de 38 ml. par 100 g de poids frais. Cette valeur, quoique supérieure à celle trouvée en milieu normal n'est pas significative ($P < 0,05$).

b) Coeur de cobaye.

La tableau III rassemble les résultats obtenus chez le cobaye. L'espace extracellulaire moyen en milieu normal est

T A B L E A U II

Milieux	Espaces extracellulaires en ml/100 g poids frais	Moyennes
pH 7,4	29 - 39 - 30 - 31 - 30	32
pH 5,1	30 - 42 - 45 - 32 - 42	38

Espaces sulfate dans le ventricule droit de rat en milieu normal (pH 7,4) et en milieu acide (pH 5,1).

($P < 0,05$)

T A B L E A U III

Milieux	Espaces extracellulaires en ml/ 100 g poids frais	Moyennes
pH 7,4	50 - 48 - 38 - 40 - 52	46
pH 5,1	54 - 51 - 55 - 50 - 56	53

Espaces sulfate dans le ventricule droit de cobaye en milieu normal (pH 7,4) et en milieu acide (pH 5,1).

($0,05 < P < 0,001$)

de 46 ml. par 100 g de poids frais ; cet espace est nettement plus élevé que celui correspondant au ventricule droit de rat. Une telle différence peut s'expliquer par la structure plus spongieuse de l'endocarde chez cette espèce. La perfusion à l'aide du milieu acide conduit à une augmentation de l'espace extracellulaire qui atteint la valeur moyenne de 53 ml. par 100 g de poids frais. Cette valeur est significativement différente de celle obtenue en milieu normal ($0,05 < P < 0,001$).

En résumé, les milieux acides provoquent chez le rat et chez le cobaye une augmentation de l'espace extracellulaire myocardique. Mais, cette augmentation n'est significative que chez le cobaye.

III - INFLUENCE DES MILIEUX ALCALINS SUR LES COEURS DE RAT ET DE COBAYE

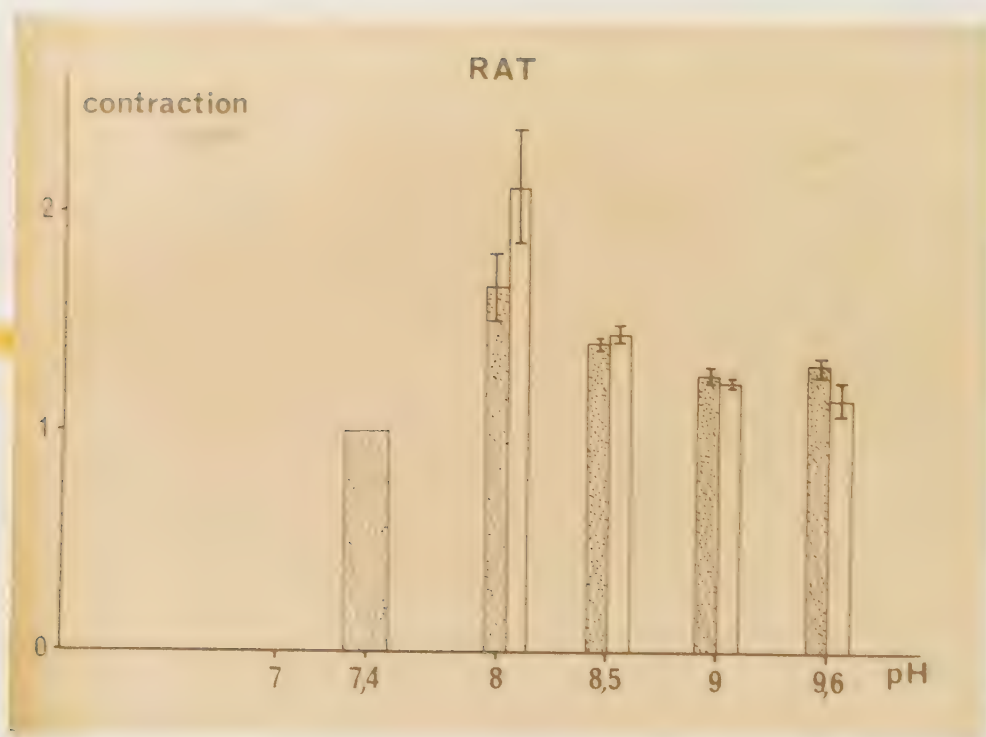
Cette étude a été conduite de la même manière que celle concernant l'influence des milieux acides, en soumettant cette fois les différentes préparations de rat et de cobaye à l'action de milieux alcalins de pH variant entre les valeurs 8 et 9,6, la température étant toujours maintenue à 24°C.

A) Influence sur l'activité mécanique, le débit coronaire et la fréquence.

a) Coeur de rat.

Nous avons été amenés à étudier l'action de plusieurs milieux alcalins car ceux-ci provoquent, sur le coeur de rat, un effet inotrope positif dont la valeur n'est pas proportionnelle à celle du pH. La figure 40 montre comment varie cet effet lorsqu'on diminue de plus en plus la concentration en ions H^+ du liquide de perfusion dans le cas de coeurs entraînés électriquement. Nous avons fait agir pendant 10 minutes des milieux de pH 8 - 8,5 - 9 - 9,6. Sur la figure 40, les rectangles gris correspondent à un temps d'action de 2 minutes, les rectangles blancs à un temps d'action de 7 minutes. Les valeurs portées correspondent à des moyennes et nous avons figuré, dans chaque cas les écarts maximum obtenus au cours des différentes expériences. Cette figure met en évidence un effet maximum des milieux alcalins à pH 8. Pour cette valeur, l'effet inotrope positif augmente au fur et à mesure que se poursuit la perfusion. Pour des valeurs de pH supérieures, l'effet tonocardiaque subsiste, mais il est de moindre importance et diminue en fonction du temps.

La figure 41 montre le détail de l'action d'un milieu



- Figure 40 -

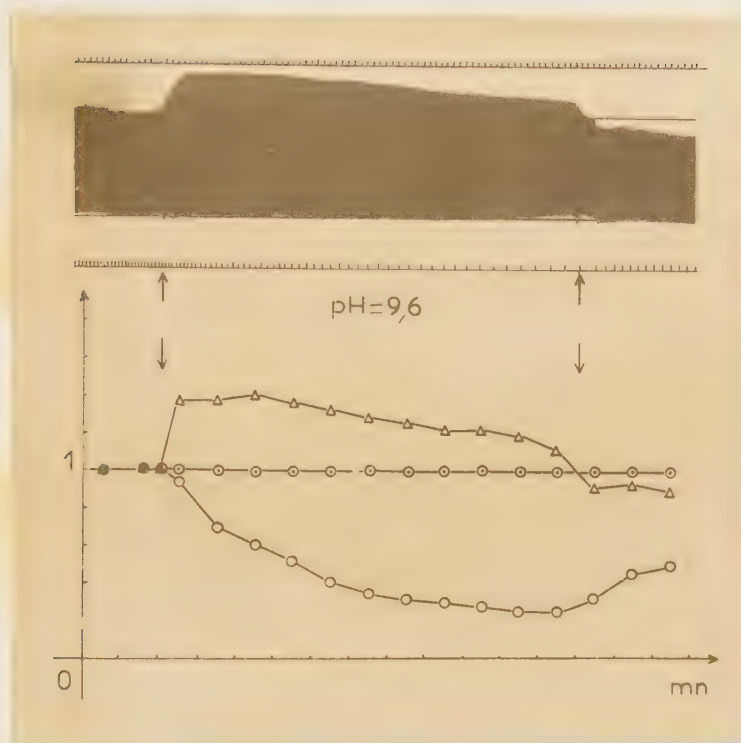
Variation de l'amplitude de la contraction du coeur de rat entraîné électriquement suivant l'alcalinité du milieu.

L'unité correspond à l'amplitude de la contraction en milieu normal juste avant l'action du milieu anormal.

Zones ponctuées : amplitude de la contraction après 2 minutes d'action du milieu alcalin.

Zones claires : amplitude de la contraction après 7 minutes d'action du milieu anormal.

Les traits verticaux figurent les écarts correspondant à différents expériences.



- Figure 41 -

Action d'un milieu de pH 9,6 sur le coeur de rat entraîné.

Tracé supérieur : de haut en bas figurent la fréquence, l'apexogrammme et le débit coronaire.

Tracé inférieur :

Cercles pointés : variation de la fréquence

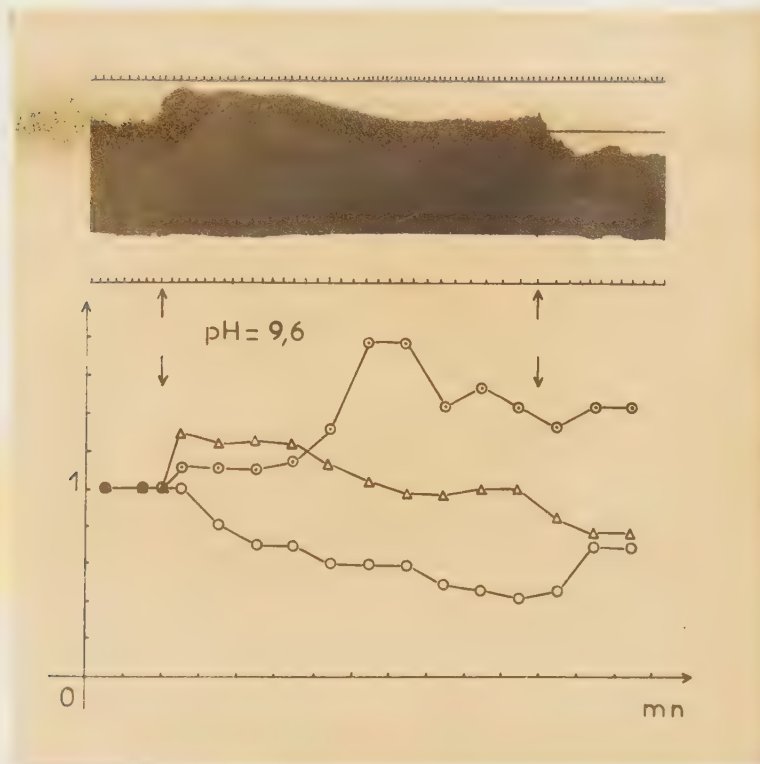
Cercles : variation du débit coronaire

Triangles : variation de l'amplitude de la contraction.

de pH 9,6 sur le coeur de rat entraîné électriquement. Dès que la concentration en ions H^+ diminue, un effet inotrope positif se développe, l'amplitude de la contraction atteint 120% de sa valeur initiale (tracé inférieur). Mais, au fur et à mesure que la perfusion se déroule, cet effet inotrope diminue et, au bout de 10 minutes, l'augmentation de l'amplitude de la contraction n'est plus que de 6 à 7%. Cette décroissance intéresse initialement le niveau systolique puis les niveaux systolique et diastolique (apparition d'un effet tonotrope positif discret). Il semble donc que, secondairement à l'effet tonocardiaque, ce milieu fortement alcalin exerce un effet toxique sur la préparation.

A la diminution progressive de l'effet inotrope positif est associée une diminution importante du débit coronaire ; après 9 minutes d'action, la valeur de celui-ci n'est plus que le quart de ce qu'elle était avant l'action du milieu anormal.

La figure 42 montre les variations de la fréquence cardiaque au cours de la perfusion à l'aide d'un liquide de pH 9,6. Une accélération cardiaque se manifeste, qui atteint 70% de la valeur initiale, 6 minutes après le début de la perfusion ; on note une certaine instabilité de la fréquence au cours de la perfusion par ce milieu alcalin.



- Figure 42 -

Action d'un milieu de pH 9,6 sur le coeur de rat en rythme spontané.

Cercles pointés : variation de la fréquence

Cercles : variariation du débit coronaire

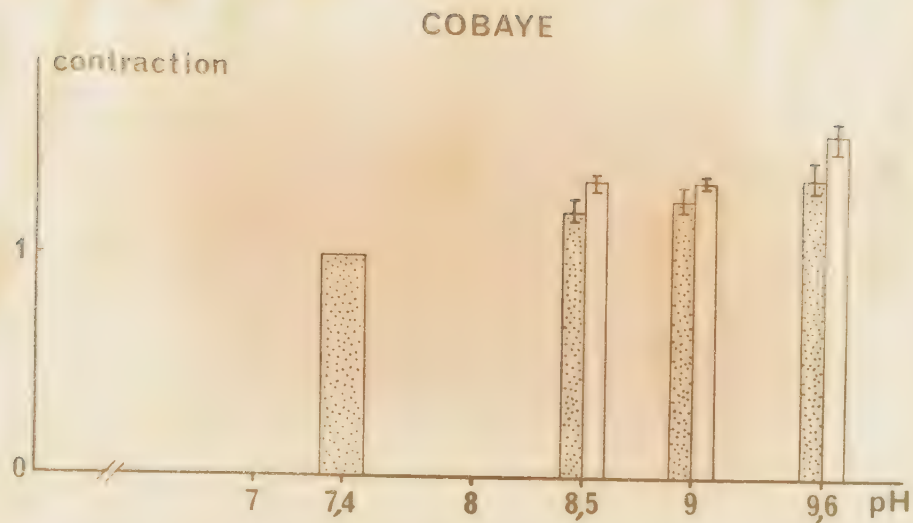
Triangles : variation de l'amplitude de la contraction.

Le retour aux conditions initiales ne permet pas une réversibilité totale des différents phénomènes observés : une diminution de la force contractile et du débit coronaire suit généralement l'action des milieux alcalins. La fréquence cardiaque reste, à l'inverse, augmentée.

b) Coeur de cobaye.

Nous avons également étudié sur le coeur de cobaye, l'action de différents milieux alcalins de pH compris entre 7,4 (valeur de référence) et 9,6. La figure 43 met en évidence l'évolution de l'effet tonocardiaque obtenu dans ces conditions. On peut remarquer que l'amplitude de la contraction augmente ici régulièrement au fur et à mesure que le pH devient plus alcalin.

La figure 44 montre un exemple du comportement du coeur de cobaye entraîné et perfusé à l'aide du milieu de pH 9,6. Elle met en évidence un important effet inotrope positif associé à un effet tonotrope négatif. La force contractile croît rapidement au début de la perfusion, puis plus lentement pour atteindre une valeur supérieure de 60% à la valeur de référence. Après 8 minutes de perfusion, des troubles du rythme apparaissent qui se traduisent par des extrasystoles visibles sur le tracé.



- Figure 43 -

Variation de l'amplitude de la contraction du coeur de cobaye entraîné électriquement suivant l'alcalinité du milieu.

Zones ponctuées : amplitude de la contraction après 2 minutes d'action du milieu alcalin.

Zones claires : amplitude de la contraction après 7 minutes d'action du milieu alcalin.

A l'effet tonicardiaque est associée une diminution du débit coronaire qui atteint 60% en fin de perfusion par le milieu alcalin.

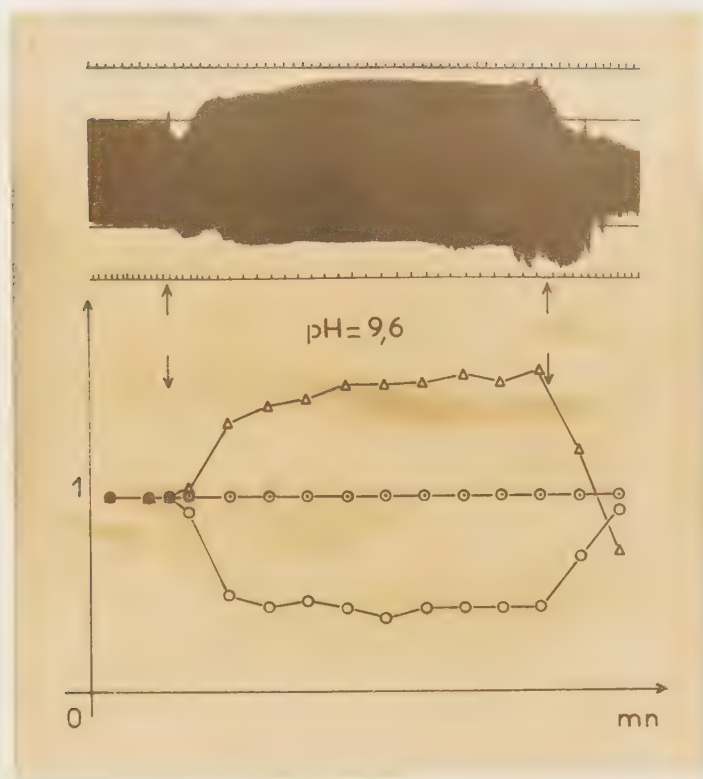
La figure 45 montre l'action de ce même milieu sur un coeur **non entraîné**. Un important effet inotrope positif se développe auquel est associé, comme dans le cas de la figure 44, un effet tonotrope négatif. On note, corrélativement, le développement d'un effet chronotrope négatif, puisqu'après 5 minutes de perfusion alcaline, la fréquence cardiaque a diminué de 25% environ.

Le retour aux conditions initiales s'accompagne d'une réversibilité imparfaite du phénomène contractile : l'amplitude de la contraction reste, en général, diminuée, cependant qu'une contracture se développe. En revanche, le débit coronaire et la fréquence cardiaque retrouvent leur valeur initiale.

En résumé, les milieux alcalins déterminent les effets suivants :

- chez le rat,

- effet inotrope positif maximum à pH 8, suivi d'un effet toxique qui se développe lorsque le pH atteint la valeur de 9,6 ;



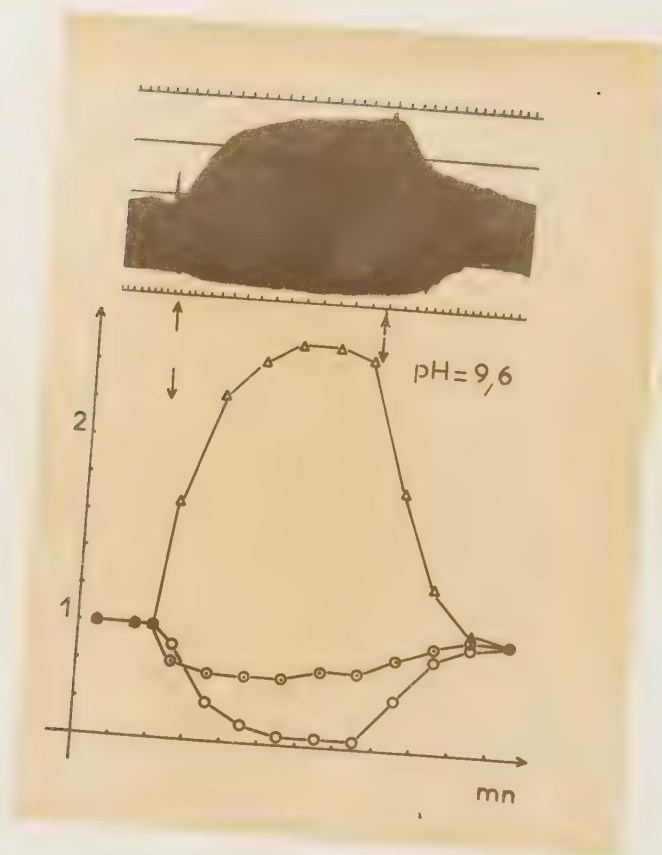
- Figure 44 -

Action d'un milieu de pH 9,6 sur le coeur de cobaye entraîné.

Cercles pointés : variation de la fréquence

Cercles : variation du débit coronaire

Triangles : variation de l'amplitude de la contraction.



- Figure 45 -

Action d'un milieu de pH 9,6 sur le coeur de cobaye en rythme spontané.

Cercles pointés : variation de la fréquence

Cercles : variation du débit coronaire

Triangles : variation de l'amplitude de la contraction.

- léger effet tonotrope positif après quelques minutes d'action du milieu ;

- diminution du débit coronaire ;

- effet chronotrope positif ;

- chez le cobaye,

- effet inotrope positif ;

- effet tonotrope négatif ;

- diminution du débit coronaire ;

- effet chronotrope négatif.

B) Influence sur l'activité électrique.

L'étude de l'influence de la diminution de la contraction en ions H^+ du milieu extracellulaire sur l'activité électrique unicellulaire des coeurs de rat et de cobaye a été effectuée dans la plupart des cas, avec un liquide physiologique de pH 9,2 (dans certains cas, toutefois le pH a été de 9,6). Un pH de 9,2 provoque des effets tonicardiaques assez semblables chez les deux espèces, et, chez le rat, ce milieu se montre assez peu toxique.

a) Coeur de rat.

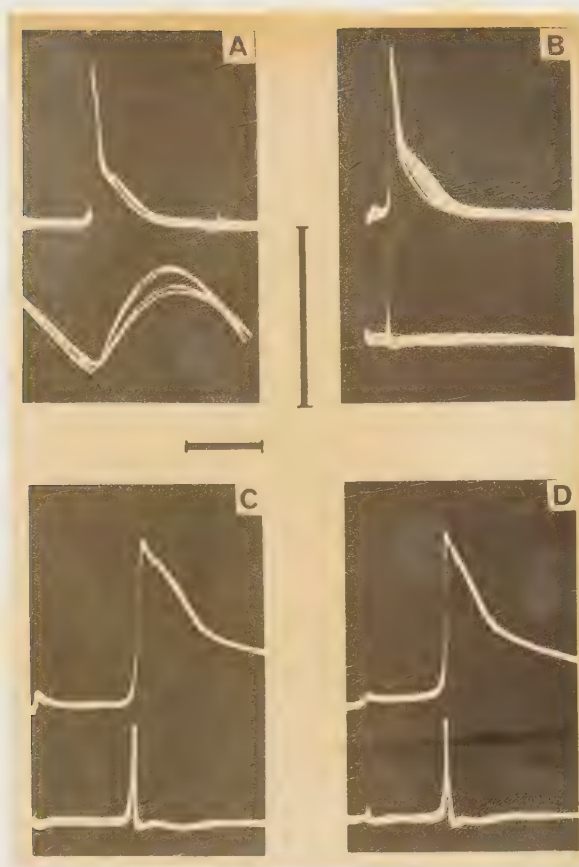
La figure 46 montre l'influence du milieu de pH 9,2 sur le P.A. ventriculaire de rat à 24°C. La figure 46A met en évidence l'action de ce milieu après 4 minutes ; le P.A. ne subit qu'une faible variation qui touche surtout le plateau, lequel est légèrement déprimé. Cependant les tracés 46C (milieu normal) et 46D (milieu alcalin) pris à plus grande vitesse de balayage, montrent que la phase initiale de repolarisation est également modifiée : elle est accélérée par le milieu de pH 9,2. Sur ces mêmes figures, on peut également noter que la dérivée reste pratiquement inchangée ce qui signifie que la vitesse de dépolarisation n'est pas influencée par ce milieu.

La figure 46B montre l'action d'un milieu de pH 9,6 pendant 3 minutes 30 ; dans ce cas, l'augmentation de la vitesse de repolarisation est très nette et touche également le plateau qui prend une allure exponentielle, rappelant ainsi l'action d'un milieu anoxique.

Dans tous ces cas aucune variation de la polarisation diastolique ni de l'amplitude du P.A. n'est visible.

b) Coeur de cobaye.

Les figures 47A et 47B donnent deux exemples de l'ac-



- Figure 46 -

Action des milieux alcalins sur le potentiel d'action ventriculaire du coeur de rat.

A - Action d'un milieu de pH 9,2 pendant 4 minutes sur le P.A. (tracé supérieur) et l'activité mécanique (tracé inférieur).

B - Action d'un milieu de pH 9,6 pendant 3,30 mn sur le P.A.

C - P.A. (tracé supérieur) et dérivée (tracé inférieur) en milieu normal (pH 7,4).

D - P.A. (tracé supérieur) et dérivée (tracé inférieur) après 4 mn d'action d'un milieu de pH 9,2 (même cellule que C).

Echelle verticale : 100 mV

Echelle horizontale : 200 ms (A et B)

25 ms (C et D)

tion du milieu de pH 9,2 sur le P.A. ventriculaire de cobaye. Au P.A. le plus long correspond l'amplitude de contraction la plus basse (le P.A. le plus court de la figure 47A correspond à la superposition de 4 balayages successifs). L'accélération de la repolarisation intéresse le début même du plateau.

Les tracés des figures 47C et 47D montrent que la vitesse de dépolarisation est inchangée lorsqu'on fait agir le milieu de pH 9,2 pendant 4 minutes (tracé D).

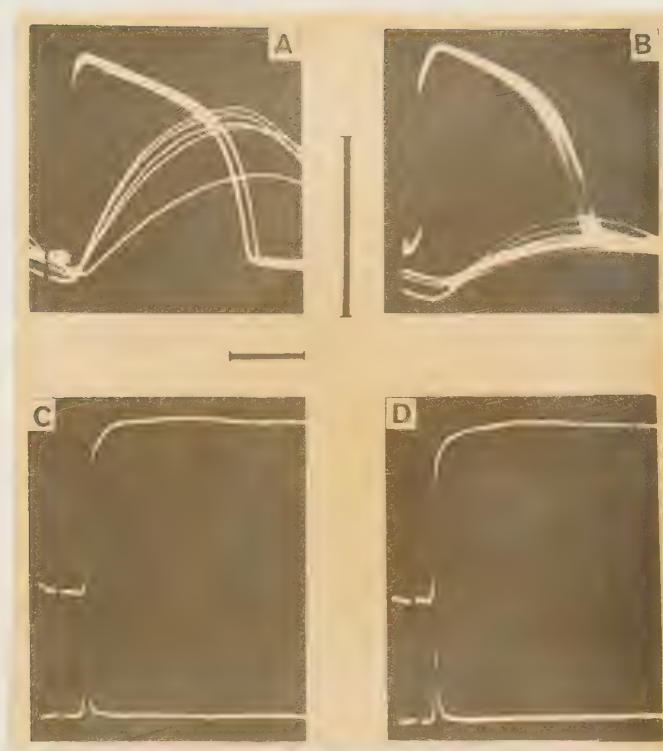
Aucune modification significative de l'amplitude du P.A. ni de la polarisation diastolique n'apparaît sur ces différents tracés.

En résumé, les milieux alcalins exercent sur l'activité électrique ventriculaire du rat et du cobaye, les effets suivants :

- repolarisation accélérée dès son début ;
- aucun changement de la dérivée ;
- polarisation diastolique inchangée ;
- amplitude du P.A. inchangée.

C) Influence sur les mouvements de potassium.

L'action des milieux alcalins de pH 9,2 sur les prépa-



- Figure 47 -

Action d'un milieu de pH 9,2 sur le potentiel d'action ventriculaire de cobaye.

A - Action d'un milieu alcalin pendant 2 minutes 30 sur le P.A. (tracé supérieur) et la contraction (tracé inférieur). Le P.A. le plus court correspond à la superposition de 4 balayages après 2 minutes d'action du milieu.

B - Même expérience que A : action du milieu alcalin pendant 2 minutes (enregistrement toutes les 15 secondes).

C - P.A. (tracé supérieur) et dérivée (tracé inférieur) en milieu normal (pH 7,4).

D - P.A. et dérivée après 4 minutes d'action du milieu alcalin (même cellule que C).

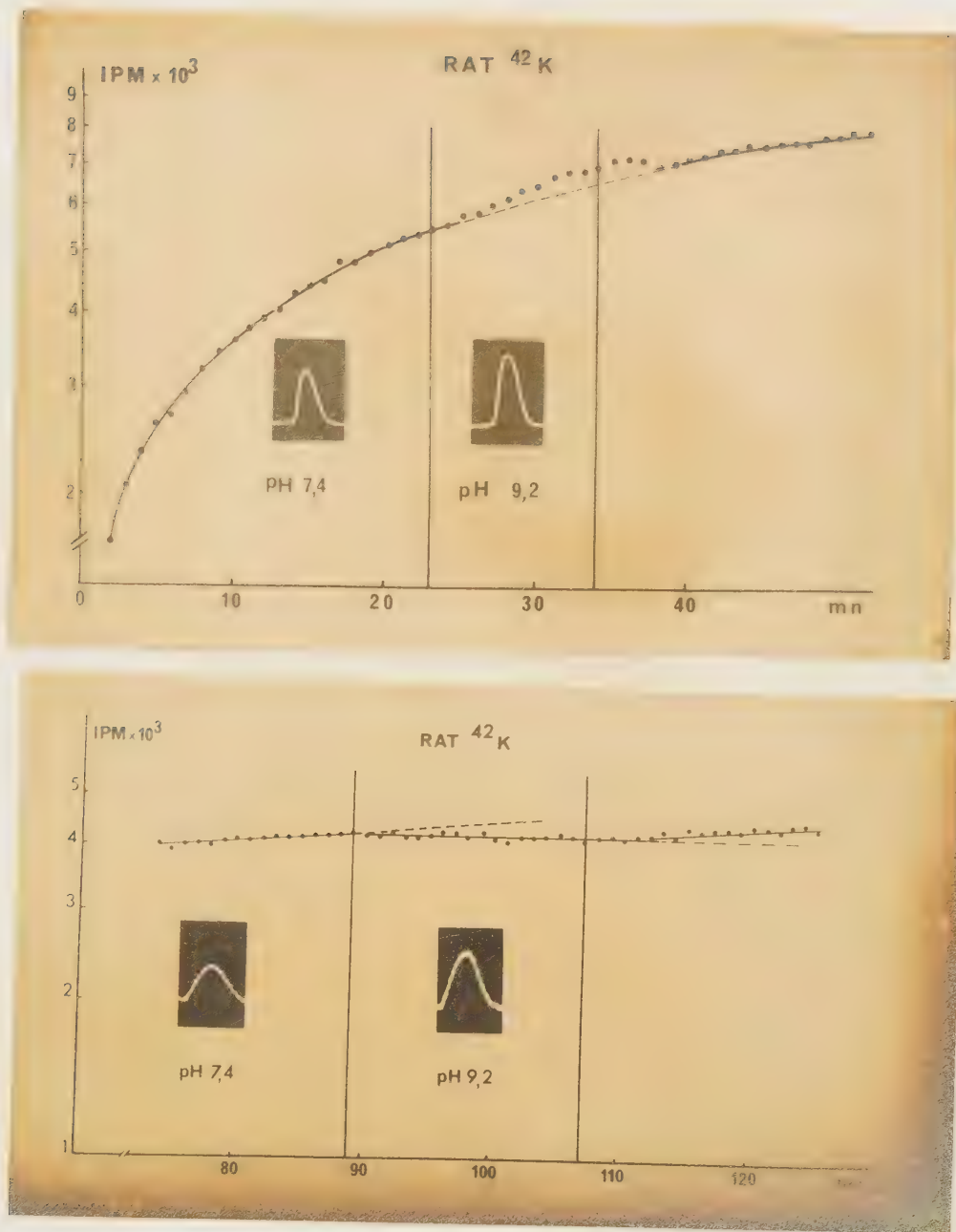
Echelle verticale : 100 mV

Echelle horizontale : 100 ms (A et B)
25 ms (C et D)

rations ventriculaires droites de rat et de cobaye provoque les mêmes effets que sur le coeur entier, en particulier, sur la contraction.

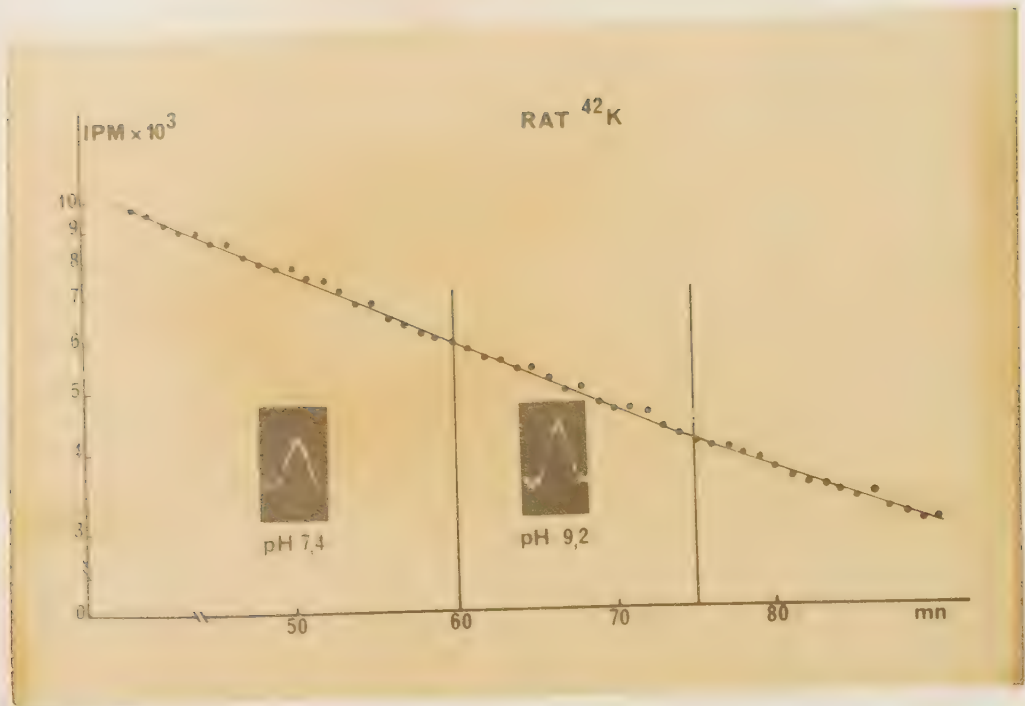
a) Coeur de rat.

Sur la préparation ventriculaire de rat, le milieu de pH 9,2 provoque, lors de la charge en ^{42}K deux types d'actions opposées, selon que l'action a lieu en début de charge ou au cours du plateau (figure 48). En haut, le milieu alcalin provoque une entrée accrue de potassium radioactif ; le phénomène nettement visible dans cet exemple est, dans d'autres cas, beaucoup moins marqué ; le retour aux conditions initiales provoque la perte rapide de cette entrée supplémentaire de ^{42}K , jusqu'à ce que la courbe de charge normale soit atteinte de nouveau. Le tracé inférieur de la figure 48 montre un phénomène inverse, à savoir un ralentissement de la prise de potassium radioactif, ralentissement très durable et qui se prolonge un certain temps après le retour aux conditions initiales (3 à 4 minutes). Comme dans le cas précédent, ce phénomène n'est, en général, pas très accusé, mais nous l'avons toujours noté lorsque le temps de charge préalable était de 80 à 90 minutes. Par ailleurs, dans les deux cas, l'effet du milieu alcalin sur la contraction est toujours un effet inotrope positif.



- Figure 48 -

Deux types d'effets d'un milieu alcalin de pH 9,2 sur la prise de ^{42}K (courbe de "charge") par le ventricule droit perfusé de rat.



- Figure 49 -

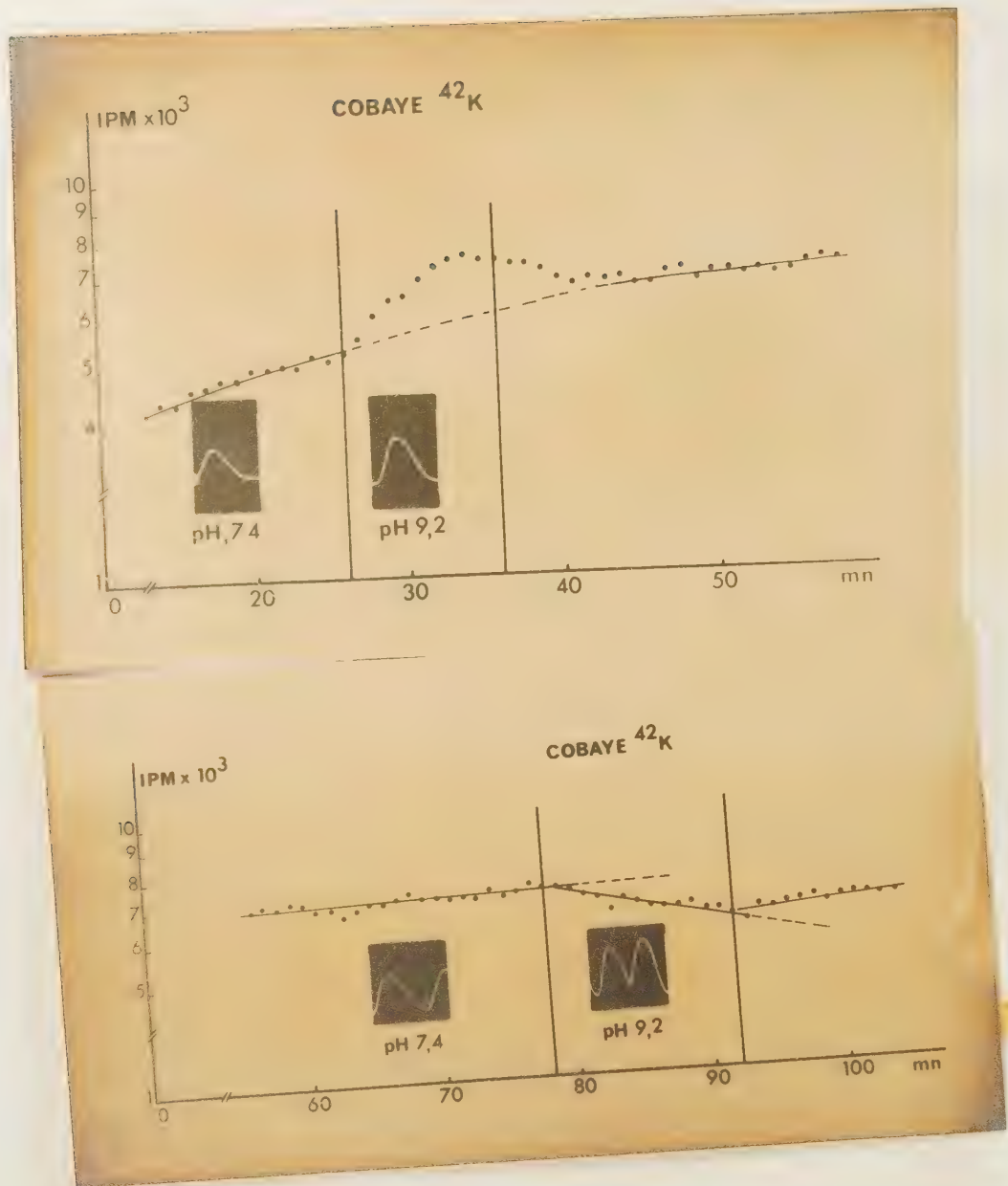
Action du milieu alcalin de pH 9,2 sur la perte de ^{42}K (courbe de "décharge") par le ventricule droit perfusé de rat.

L'étude de la perte de radioactivité, lors de la décharge (figure 49) ne nous a pas permis de mettre en évidence de variation, dans un sens ou dans un autre, de la vitesse d'échange du potassium bien que l'effet inotrope positif se manifeste normalement. Il est vrai que, comme nous l'avons signalé plus haut, les phénomènes observés lors de la charge sont généralement de faible amplitude.

b) Coeur de cobaye.

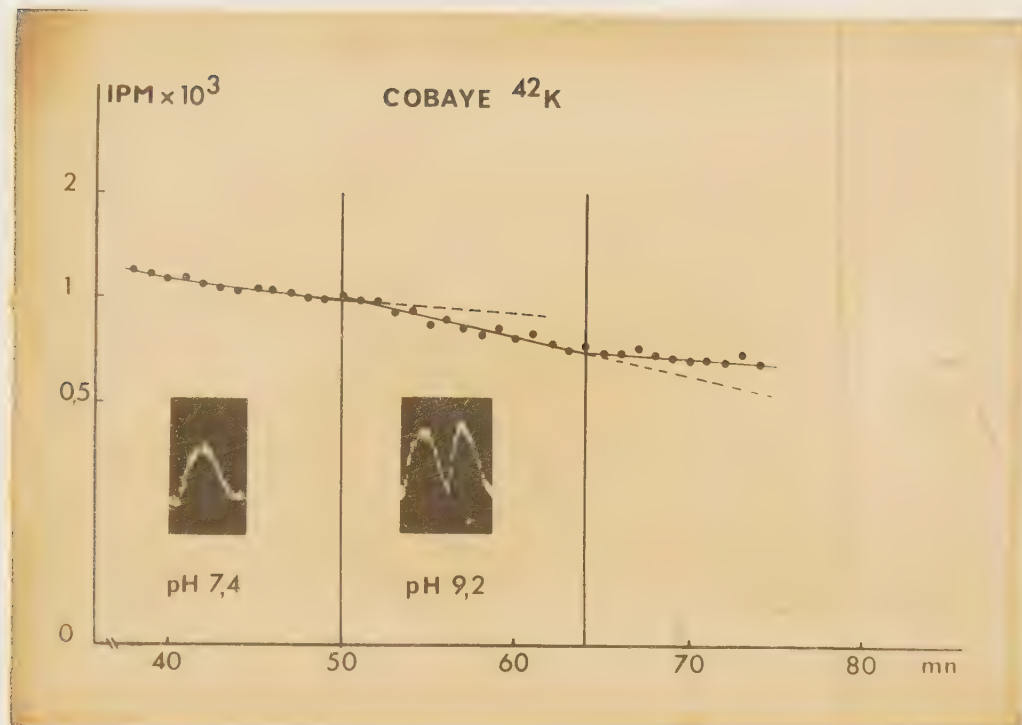
L'action des milieux alcalins sur les préparations ventriculaires de cobaye conduit, comme dans le cas précédent, à deux types de résultats différents mais plus nettement marqués. La figure 50 en donne des exemples. Le tracé supérieur montre l'action du milieu alcalin en début de charge ; l'augmentation rapide de radioactivité qui se développe alors tend à ne pas se maintenir pendant toute la durée de l'action; Lorsque le plateau de charge est atteint (figure 50, tracé inférieur), on n'observe plus de prise supplémentaire de ^{42}K mais, au contraire, une perte importante et immédiate de radioactivité qui se maintient pendant toute la durée de l'action.

Les expériences de décharge montrent, lors de l'action du milieu alcalin, une accélération de la perte de radioactivité (figure 51) qui est en bon accord avec les phénomènes



- Figure 50 -

Deux types d'effets d'un milieu alcalin de pH 9,2 sur la prise de ^{42}K (courbe de "charge") par le ventricule droit perfusé de cobaye.



- Figure 51 -

Action du milieu alcalin de pH 9,2 sur la perte de ^{42}K (courbe de "décharge") par le ventricule droit perfusé de cobaye.

nes observés lors de la charge.

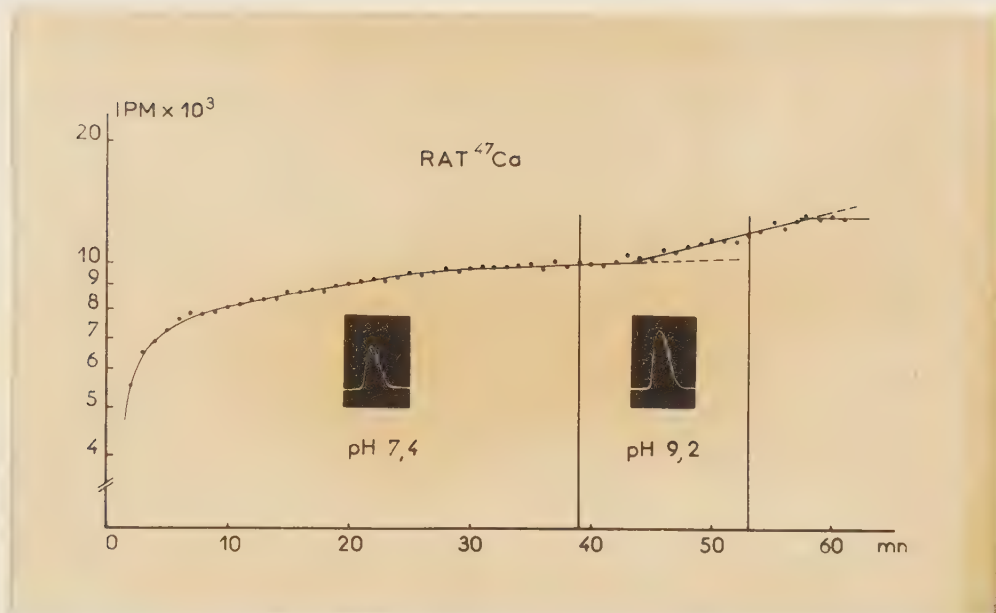
En résumé, les milieux alcalins provoquent au cours de la charge chez le rat et le cobaye, une augmentation de la prise de ^{42}K si l'action se situe très tôt au cours de la charge, une diminution de cette prise si l'action se situe au plateau (les effets étant plus marqués chez le cobaye) et lors de la décharge, une accélération de la perte de ^{42}K chez le cobaye et aucun effet net chez le rat.

D) Influence sur les mouvements de calcium.

Nous nous sommes, comme lors de l'étude des milieux acides, limité à des expériences de charge.

a) Coeur de rat.

La figure 52 montre l'action du milieu de pH 9,2 lors de la charge de la préparation à l'aide de calcium radioactif. Nous faisons agir le milieu alcalin dès que le plateau de charge est atteint. Après un temps de latence de 1 à 2 minutes, la préparation gagne du calcium radioactif. L'augmentation se poursuit quelques minutes lors du retour aux conditions initiales, puis un nouveau plateau est atteint.



- Figure 52 -

Action d'un milieu alcalin de pH 9,2 sur les mouvements de ^{47}Ca au niveau du ventricule droit perfusé de rat.

b) Coeur de cobaye.

La figure 53 montre l'action du même milieu de pH 9,2 sur la préparation ventriculaire de cobaye. Si le phénomène observé est le même que chez le rat, à savoir, une augmentation de la prise de ^{47}Ca et l'obtention d'un nouveau plateau, cette augmentation n'intervient qu'après un délai d'une dizaine de minutes, bien que l'effet tonicardiaque soit évident dès la première minute d'action du milieu alcalin.

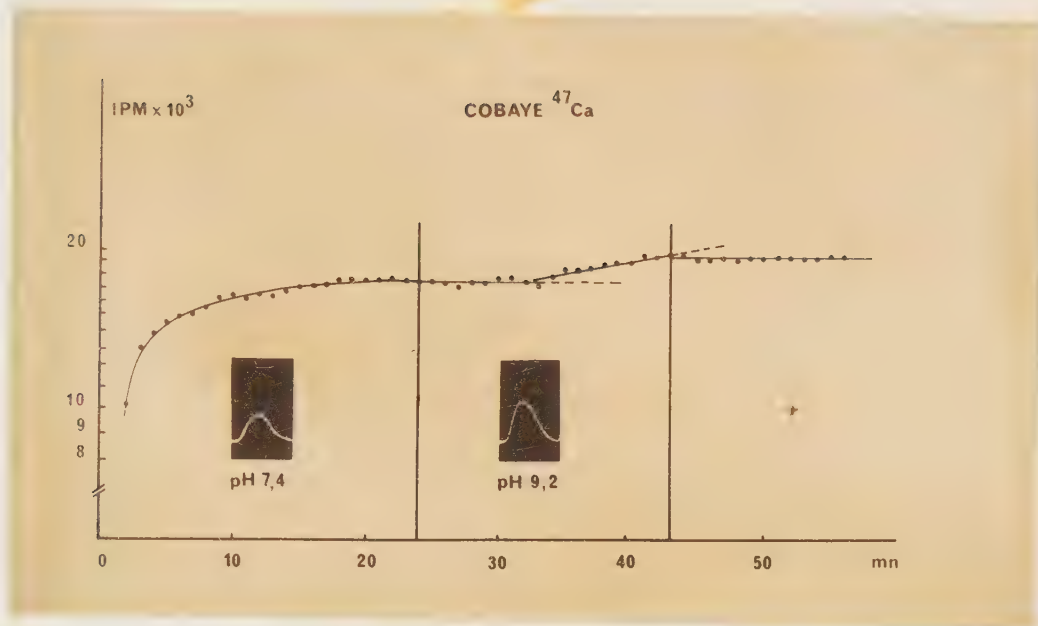
En résumé, les milieux alcalins provoquent les effets suivants :

- chez le rat,

- augmentation quasi immédiate de la prise de ^{47}Ca avec obtention d'un nouveau plateau lors du retour aux conditions initiales.

- chez le cobaye,

- augmentation plus tardive de la prise de ^{47}Ca avec obtention d'un nouveau plateau lors du retour aux conditions initiales.



- Figure 53 -

Action d'un milieu alcalin de pH 9,2 sur les mouvements de ^{47}Ca au niveau du ventricule droit perfusé de cobaye.

E) Influence sur les espaces extracellulaires.

a) Coeur de rat.

Le tableau IV montre la variation de l'espace extracellulaire dans le ventricule de rat soumis à l'action d'un milieu alcalin de pH 9,2. Cet espace qui est de 32 ml. par 100 grammes de poids frais (moyenne de 5 expériences), diminue en milieu alcalin, et atteint la valeur de 21 ml. par 100 grammes de poids frais (moyenne de 5 expériences). Cette différence est significative avec un coefficient de sécurité de 99%.

b) Coeur de cobaye.

Le tableau V montre la variation de l'espace extracellulaire dans le ventricule droit de cobaye sous l'action du même milieu alcalin. Comme chez le rat, cet espace diminue puisqu'il passe de 46 ml. par 100 g de poids frais à 31 ml. (moyenne de 5 expériences dans les deux cas). Cette différence est également significative. ($P > 0,001$)

T A B L E A U I V

Milieux	Espaces extracellulaires en ml/100 g poids frais	Moyennes
pH 7,4	29 - 39 - 30 - 31 - 30	32
pH 9,2	26 - 16 - 21 - 16 - 26	21

Espaces sulfate dans le ventricule droit de rat en milieu normal (pH 7,4) et en milieu alcalin (pH 9,2).

(P > 0,01)

T A B L E A U V

Milieux	Espaces extracellulaires en ml/100 g poids frais	Moyennes
pH 7,4	50 - 48 - 38 - 40 - 52	46
pH 9,2	30 - 34 - 32 - 28 - 32	31

Espaces sulfate dans le ventricule droit de cobaye en milieu normal (pH 7,4) et en milieu alcalin (pH 9,2).

(P > 0,01)

- D I S C U S S I O N -

Les expériences que nous venons de décrire mettent en évidence des différences notables d'action des ions H^+ sur l'activité mécanique, le débit, la fréquence, l'activité électrique, les mouvements de potassium et les mouvements de calcium des coeurs de rat et de cobaye.

L'effet cardiodépresseur des milieux acides s'exerce sur les deux préparations, mais conduit à une évolution différente des phénomènes : ces milieux provoquent l'apparition d'une importante contracture sur le coeur de cobaye, phénomène qui n'apparaît pas chez le rat. Cependant, chez les deux espèces, et dans le cas des préparations maintenues à rythme constant par entraînement électrique, la contraction, après une première diminution de son amplitude, conserve une valeur relativement stable pendant 3 à 4 minutes, pour diminuer ensuite à nouveau jusqu'à suppression pratiquement complète. Ce phénomène n'apparaît pas sur les préparations en rythme spontané : on note, en effet dans ce cas, chez les deux espèces, une diminution progressive de la force contractile et un ralentissement

de la fréquence. Ces derniers résultats sont en bon accord avec ceux de Mc ELROY (1958) obtenus sur le coeur de cobaye.

L'action des milieux alcalins se solde également par des différences de réponse contractile des coeurs de rat et de cobaye. Ces milieux ont, certes, un effet tonicardiaque chez les deux espèces, mais, lorsqu'ils sont fortement alcalins (pH 9,6), ils ont, chez le rat, un effet toxique qui n'apparaît pas chez le cobaye. On remarque, de plus, chez cette espèce, l'apparition d'un effet tonotrope négatif. Le fait que le rythme augmente chez le rat alors qu'il diminue chez le cobaye, peut rendre compte de l'importante augmentation de la force contractile lors de l'action du milieu alcalin chez cette dernière espèce, si l'on se rapporte aux travaux de KRUTA et STEJSKALOVA (1960) qui montrent que la fréquence intervient sur la tension systolique et, qu'à basse température (18°C) le maximum de cette tension est déplacé vers les fréquences basses.

On note également une différence d'action des ions H^+ sur la vascularisation myocardique : chez le rat, les milieux acides provoquent en effet, une diminution du débit coronaire,

tandis qu'ils provoquent une augmentation de ce débit chez le cobaye. Aucune différence, en revanche, n'apparaît en milieux alcalins, ceux-ci entraînant chez les deux espèces, une diminution du débit. Le volume extracellulaire (qui comprend les espaces vasculaires) augmente significativement en milieu acide chez le cobaye, tandis qu'il ne subit pas de variation significative chez le rat. Ce fait pourrait s'expliquer, au moins en partie, par une dilatation plus grande des capillaires du coeur de cobaye.

Les milieux alcalins provoquent chez les deux espèces, une diminution de ces espaces qui est à rapprocher de la diminution corrélative du débit coronaire. Ce fait laisse supposer que ces milieux diminuent surtout l'espace coronarien.

On pourrait être tenté d'expliquer la diminution de la force contractile survenant chez le rat, en milieu acide, par la diminution concomittante du débit coronaire : l'installation d'une anoxie tissulaire pourrait, en effet, rendre compte du phénomène observé. Cependant, chez le cobaye, la contraction est aussi déprimée, bien que le débit soit augmenté. Il convient toutefois de remarquer, qu'une augmentation du débit n'est pas nécessairement associée à une meilleure irrigation myocardique, du fait de l'existence possible de shunts

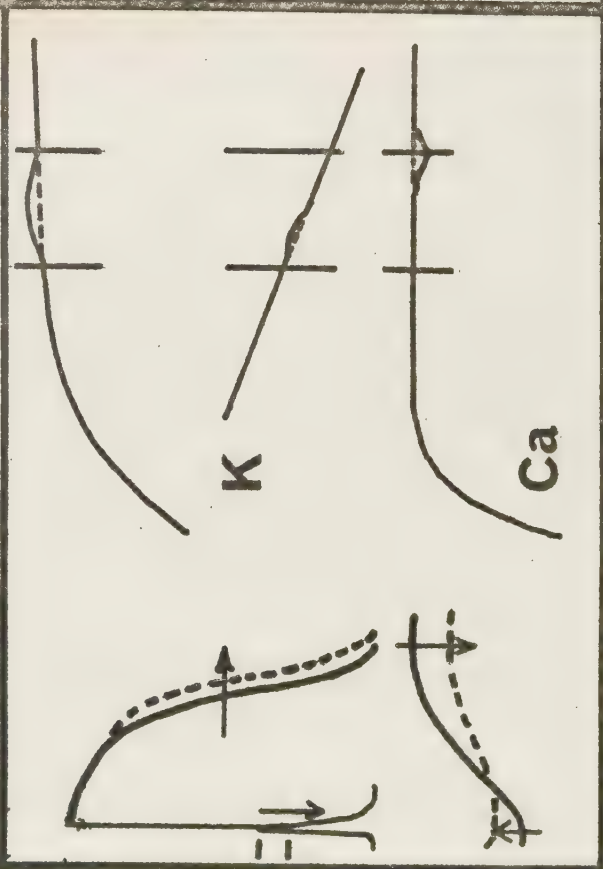
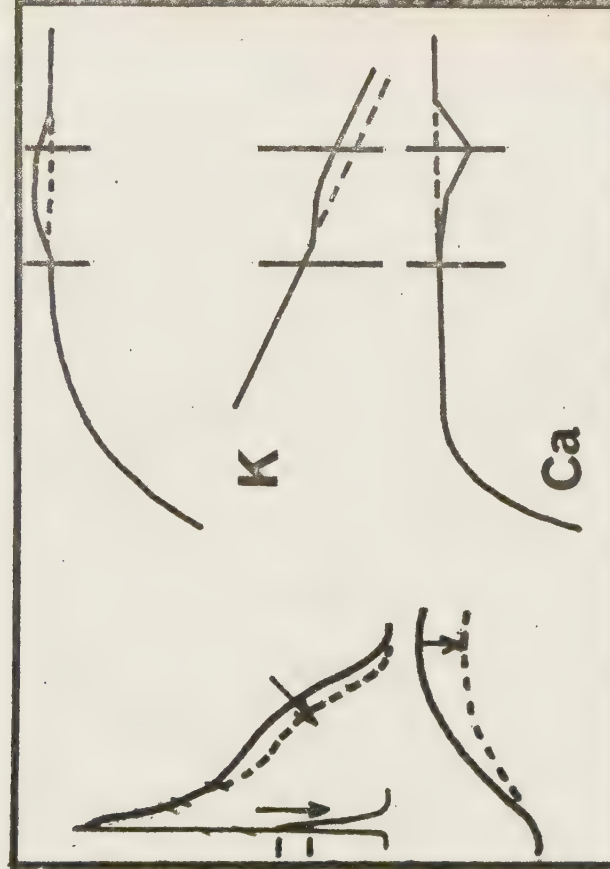
Il faut encore noter que ces milieux ne déterminent pas de variations très nettes de la phase de dépolarisation.

Ces résultats (figure 54) permettent d'envisager un certain nombre d'hypothèses quant aux variations éventuelles des perméabilités ioniques de la membrane cellulaire myocardique de rat et de cobaye.

Le raccourcissement de la durée du P.A. de rat en milieu acide pourrait s'expliquer par une augmentation de la perméabilité membranaire au potassium. Dans ce cas, il faudrait admettre que les milieux acides ne changent pas la perméabilité potassique chez le cobaye puisque, chez cette espèce, le P.A. ventriculaire a plutôt tendance à s'allonger sous l'action de ces milieux. On peut cependant noter que l'acétylcholine qui augmente la perméabilité des membranes cardiaques pour le potassium, diminue l'amplitude et la durée du plateau du P.A. de rat, mais non celle du P.A. de cobaye. Ce point mériterait de nouvelles études. Cependant, il est admis (NOBLE, 1962) que la diminution de g_K lors d'une dépolarisation membranaire cardiaque

Figure 54 : Actions des milieux acides et alcalins sur la contraction, l'activité électrique et les mouvements de ^{42}K et ^{47}Ca . En haut : coeur de rat ; en bas : coeur de cobaye.

pH 5,1



pH 9,2

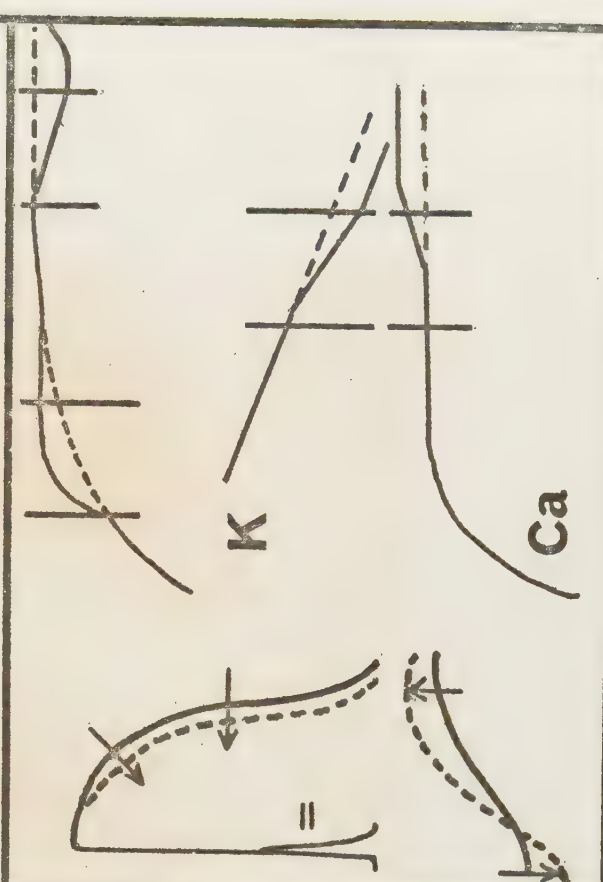
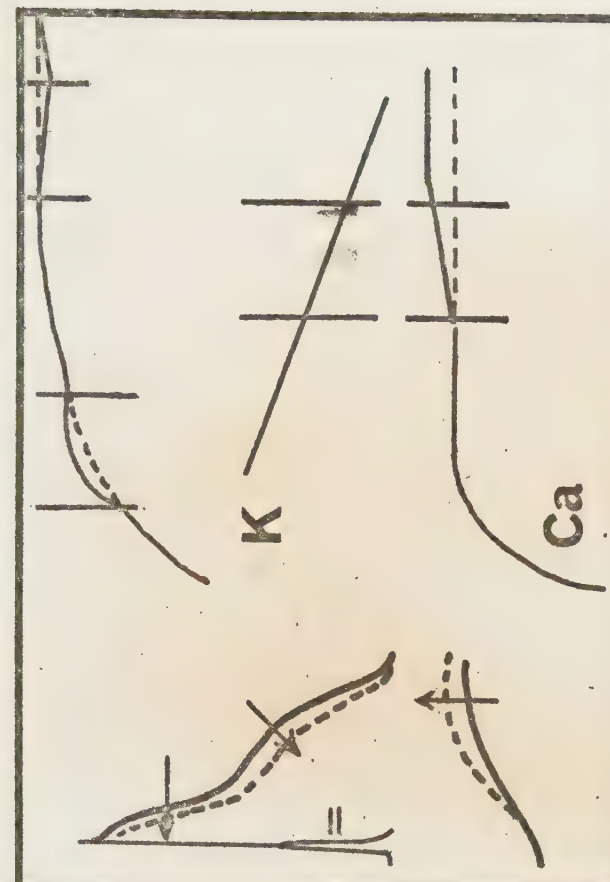


Figure 54.



(rectification anormale) est un phénomène quasi immédiat ce que confirment les mesures de résistance membranaire (CORABOEUF 1967) chez le rat. Une augmentation de g_K devrait donc affecter également la première phase de repolarisation ce qui n'apparaît pas ici.

On pourrait envisager l'intervention d'une perméabilité calcique. Un certain nombre d'auteurs (entr'autres : REUTER 1966 - 1967 ; CORABOEUF et VASSORT 1967 ; ROUGIER et coll. 1968) mettent en effet l'accent sur l'existence d'un courant calcique (ou calcico-sodique, ROUGIER et coll. 1968) susceptible d'intervenir dans l'évolution de la polarisation membranaire au cours de l'activité électrique.

L'absence de variation de la polarisation diastolique lors de l'action des milieux acides (déjà signalée par LORKOVIC en 1967), la diminution de la prise de ^{45}Ca par la cellule musculaire (LORKOVIC, 1967) dans les mêmes conditions (le calcium se lie alors beaucoup moins fortement aux membranes biologiques ou artificielles selon CARVALHO (1963) et KOKETSU (1964)), sont des arguments en faveur d'une diminution du courant calcique, de même que la diminution de la force contractile qui se manifeste alors. Les tracés électrophysiologiques que nous présentons montrent une analogie avec ceux de CORABOEUF et VASSORT (1967), (figure 55), lesquels sont interprétés comme dûs à une baisse de la perméabilité calcique : les phéno-



- Figure 55 -

Action des ions Mn^{++} sur l'activité électrique et l'activité mécanique des coeurs isolés et perfusés de rat et de cobaye (CORABOEUF et VASSORT, 1967).

mènes que nous observons sont de moindre amplitude, mais varient de la même façon. Il paraît donc possible que les milieux acides influencent la perméabilité calcique.

La diminution de vitesse de la phase ascendante du potentiel d'action, phénomène d'origine essentiellement sodique, met en cause la mobilité des ions sodium à travers la membrane. Il n'est pas impossible que les ions H^+ participent, comme le suggère LORKOVIC (1966), à la compétition calcium sodium proposée par LUTTGAU et NIEDERGERKE (1958), ou qu'ils interfèrent avec le Na^+ au niveau du canal rapide initial. Selon FRANKENHAUSER et HODGKIN (1957), ce sont les ions Ca^{++} adsorbés sur la membrane qui attirent à la surface de celle-ci les molécules du transporteur de Na. Selon HECHT et HUTTER (1964), ces transporteurs seraient moins rapidement disponibles pour l'entrée de Na^+ lors de la dépolarisation lorsqu'ils sont déjà combinés à des ions H^+ . Il est également possible que cette moindre disponibilité soit due à une moindre adsorption du calcium sur la membrane en milieu acide (CARVALHO 1963, KOKETSU 1964). Le fait que le P.A. conserve en milieu acide la même amplitude qu'en milieu normal implique que l'inactivation sodique soit elle-même touchée par les milieux acides.

Les milieux alcalins pourraient, à l'inverse des mi-

lieux acides, augmenter la perméabilité calcique. GUILBAULT (1966) montre un raccourcissement des P.A. de rat et de cobaye associé à une dépression du plateau lors de l'action des milieux hypercalciques ; si l'on ajoute qu'en présence d'un tel milieu le calcium entre en plus grande quantité (NIEDERGERKE 1956, GROSSMAN 1964) dans la cellule, nos résultats s'expliquent aisément. Néanmoins, l'accélération importante de la première phase de repolarisation constatée dans nos expériences chez les deux espèces, ainsi que l'allure "exponentielle" du P.A. de rat lors de l'action du milieu de pH 9,6, font également penser à une augmentation de la perméabilité potassique. L'évolution du P.A. de rat sous l'action de ce milieu, rappelle celle qui intervient lorsqu'on fait agir de l'acétylcholine (GARGOUIL 1960). L'absence de variation du potentiel diastolique peut s'expliquer par le fait qu'en milieu normal, le potentiel de repos est proche du potentiel d'équilibre pour les ions K^+ .

On remarque qu'en milieu alcalin la vitesse de la phase ascendante du potentiel d'action ne change pratiquement pas par rapport à celle observée en milieu normal, ce qui suggère que ni une augmentation de perméabilité calcique ni une diminution de compétition H^+ , Na^+ , Ca^{++} ne l'influencent beaucoup.

Les mouvements de potassium et de calcium radioactifs (figure 54) mis en évidence lors de l'action des milieux acides et alcalins nous apportent des informations complémentaires permettant d'étayer nos hypothèses.

Les milieux acides provoquent une augmentation de la prise de ^{42}K lors de la charge et une diminution (surtout visible chez le rat) de la perte de radioactivité lors de la décharge, ces phénomènes étant transitoires chez les deux espèces, mais plus brefs chez le cobaye. Nous avons pensé que la prise accrue de ^{42}K pouvait être due à une augmentation de l'espace extracellulaire, bien que cette explication ne puisse rendre compte du caractère transitoire du phénomène observé. Il est apparu que l'augmentation d'espace constatée dans le ventricule droit de rat, n'était pas significative et que chez le cobaye, où le phénomène est significatif, il ne pouvait expliquer l'amplitude, pourtant assez faible, de l'augmentation de radioactivité, même en considérant que tout l'espace extracellulaire possède la même radioactivité spécifique que le liquide de perfusion.

Si l'augmentation de radioactivité constatée pendant la charge peut être **interprétée**, soit par une augmentation de la perméabilité potassique, soit par une entrée nette de potassium dans la cellule, le ralentissement intervenant pendant la

décharge exclut l'augmentation de perméabilité potassique (il y aurait alors, une augmentation des échanges potassiques et une accélération de la perte de ^{42}K). Il faut donc conclure à une entrée de potassium. Si certains auteurs (TOBBIN 1958, CLANCY 1965) signalent une augmentation de la kaliémie lors d'acidoses métaboliques, augmentation due à une perte cellulaire de potassium, d'autre voient, au contraire, une entrée de potassium (DARROW 1948, CAMPION 1965). Pour CAMPION, ce gain de potassium par le muscle est d'ailleurs transitoire. Il est à remarquer que, dans tous ces exemples, il ne s'agit jamais d'acidoses aussi sévères que celles que nous avons provoquées. Il est difficile d'expliquer les phénomènes électriques observés en milieu acide par ce mouvement de potassium. En effet, un gain cellulaire de potassium devrait conduire à une hyperpolarisation que nous n'observons pas, à moins que celle-ci ne soit compensée par une variation en sens inverse du potentiel de repos sous l'influence des ions H^+ lesquels seraient, selon CAMPION, en équilibre électrochimique à travers la membrane. Il est toutefois assez difficile d'admettre que les deux effets, dont l'un devrait être la conséquence de l'autre, s'effectuent de manière absolument simultanée.

L'étude des mouvements de calcium met en évidence une perte de cet ion surtout par le coeur de rat en milieu acide. Ces faits sont en accord avec les travaux de LORKOVIC (1967)

qui montrent que la prise de calcium par le muscle est très augmentée quand on passe de pH 5 à pH 7. On peut penser que les milieux acides diminuent le courant calcique de façon importante chez le rat, et à un moindre degré chez le cobaye. Si, par ailleurs, la pompe qui refoule le calcium à l'extérieur de la cellule* (afin de maintenir la concentration calcique intracellulaire constante) n'est pas immédiatement inhibée chez le rat, ou ne l'est que partiellement, on aboutit nécessairement à une perte de calcium donc à une diminution de la radioactivité dans le myocarde. Dans le cas du coeur de cobaye on pourrait admettre que la pompe calcique est normalement peu active et plus facilement accessible à un changement de pH extracellulaire du fait du diamètre supérieur des tubes transverses chez cette espèce (DENOIT et CORABOEUF, 1965) ; si la pompe calcique est rapidement inhibée par les milieux acides, l'absence de variation de radioactivité dans les préparations peut alors s'expliquer.

* Un système de captation intracellulaire des ions Ca^{++} a été mis en évidence au niveau du reticulum sarcoplasmique (HASSELBACH 1964), (EBASHI, 1964). On peut penser que l'excès de charge en calcium à ce niveau s'élimine, dans le cas du coeur, vers l'extérieur de la cellule, les systèmes longitudinal et transverse paraissant en communication directe dans le myocarde (FORSSMAN et GIRARDIER, 1966).

En milieu alcalin, on assiste à deux types de phénomènes lorsqu'on suit les variations d'activité durant la charge des préparations avec du ^{42}K . Lorsque l'action est précoce, c'est-à-dire lorsqu'on se trouve loin du plateau de charge, une augmentation transitoire de la radioactivité se produit qui est particulièrement nette chez le cobaye, mais est également visible chez le rat. Lorsqu'on se trouve au niveau du plateau de charge, on observe alors, une diminution nette de la radioactivité, surtout chez le cobaye. Pendant la décharge, on note une augmentation de la perte de ^{42}K chez le cobaye, tandis qu'aucune variation n'est décelable chez le rat. Ces résultats, apparemment contradictoires, peuvent cependant s'expliquer par une augmentation de la perméabilité potassique lors de l'action des milieux alcalins, augmentation pouvant entraîner une perte cellulaire de potassium.

Une alcalose métabolique provoque généralement une hypokaliémie (TOBBIN 1958, CLANCY 1965) ; cependant, HUTTER et WARNER (1967) signalent une perte accrue de potassium en milieu alcalin et CAMPION (1966) met en évidence une sortie de potassium dans le muscle. Si la perméabilité potassique augmente, on peut s'attendre à ce que le potassium quitte la cellule, mais aussi à ce que les échanges se fassent plus vite. Dans ce cas, lorsqu'on se trouve loins du plateau de charge, l'échange accru de potassium peut momentanément conduire à une augmentation

de la teneur tissulaire en potassium radioactif. Cette augmentation des échanges est d'autant plus grande que la perméabilité augmente plus. S'il est vrai que la perméabilité potassique au cours de chaque P.A. réaugmente normalement très vite chez le rat après le début du plateau (Chapître I, DELAHAYES 1967), les milieux alcalins ne pourront produire que de faibles changements. Chez le cobaye, où la perméabilité potassique semble très diminuée pendant le plateau (CORABOEUF 1958, DELAHAYES 1967, CORABOEUF et VASSORT 1967), une augmentation de pK plus importante pourra par contre se manifester. Les variations de l'activité électrique en milieu alcalin confirment assez bien cette hypothèse.

Si l'on se place au plateau de charge, il est évident qu'une augmentation de perméabilité potassique ne pourra plus entraîner d'accroissement de l'influx de potassium radioactif. Dans ce cas la perte de potassium prévaudra et sera plus importante chez le cobaye que chez le rat pour les mêmes raisons que précédemment et du fait que la "driving force" * est plus grande chez cette espèce au cours du plateau du P.A..

* Le courant potassique I_K est défini par l'équation :

$I_K = gK (E - E_K)$ où gK est la conductance potassique, E le potentiel de membrane et E_K le potentiel d'équilibre pour les ions K^+ . Les auteurs anglo saxons appellent "driving force" la différence $E - E_K$

Une augmentation de perméabilité et une fuite de potassium accrue doivent jouer dans le même sens sur la courbe de décharge et accélérer la perte de radioactivité.

Cette augmentation de pK rend assez bien compte des variations d'activité électrique enregistrées. Cependant, une perte de potassium devrait se traduire par une dépolarisation bien qu'une diminution importante du contenu intracellulaire de potassium soit nécessaire pour qu'un tel phénomène devienne appréciable ; de plus, comme nous l'avons signalé à propos des milieux acides, il se peut que le défaut d'ions H^+ masque plus ou moins le phénomène.

L'étude des mouvements de calcium en milieu alcalin met en évidence une augmentation presque immédiate de la prise de ^{47}Ca par le myocarde chez le rat alors qu'une telle augmentation n'apparaît chez le cobaye qu'après un délai d'une dizaine de minutes. Si l'on reprend l'hypothèse d'une fixation de calcium sur la membrane diminuée par les milieux acides et accrue par les milieux alcalins, on peut s'attendre à une entrée accrue de calcium au cours de chaque cycle cardiaque, donc à une augmentation du calcium échangeable dans la cellule. Si, chez le cobaye, la réabsorption et l'éjection du calcium sont très augmentées pour les mêmes raisons que celles exposées à propos des milieux acides, une compensation de l'entrée calcique pourra avoir lieu, au moins pendant un certain temps, d'où le délai

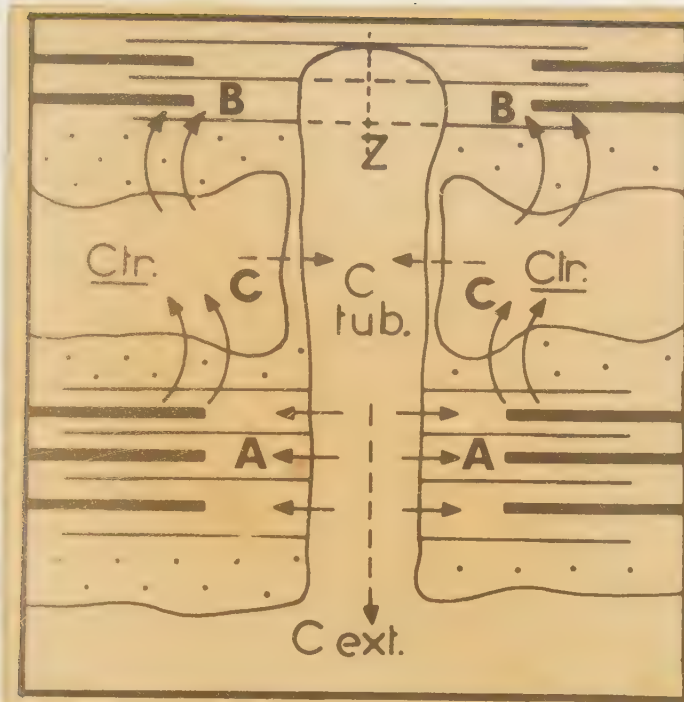
d'apparition d'augmentation de la radioactivité. Chez le rat, la "pompe" pourrait fonctionner normalement à un régime proche du maximum ce qui rendrait difficile tout accroissement supplémentaire d'activité et empêcherait l'élimination de toute entrée accrue de calcium. Cette explication ne rend cependant pas compte de tous les phénomènes décrits : lors du retour aux conditions normales, il n'y a pas, en effet, diminution de radioactivité mais obtention d'un nouveau plateau de charge. GROSSMAN et FURCHGOTT (1964) ont montré que, bien que la stimulation d'oreillettes de cobaye augmente la prise de ^{45}Ca par ce tissu, la concentration calcique totale n'est pas changée ; ces auteurs concluent à une libération dans la cellule myocardique d'une partie de sa réserve calcique. Parallèlement au mécanisme proposé par NIEDERGERKE (1963 a et b) selon lequel l'entrée de calcium dans la cellule déclenche la contraction, peut exister le mécanisme proposé par GROSSMAN et FURCHGOTT et également décrit par SANDOW (1964 - 1965) sur le muscle squelettique. Il se peut que cette libération additionnelle de calcium soit déclenchée soit par le calcium qui entre à chaque systole dans la cellule, soit, plus directement, par le phénomène électrique lui-même. LEE (1965 - 1966) a, en effet, montré que le passage d'impulsions électriques dans une suspension de fragments de reticulum sarcoplasmique paraît

inhiber l'accumulation du Ca par ces fragments. Si l'on admet que la réserve calcique contient du Ca^{++} normalement peu échangeable et que l'action des milieux alcalins rend temporairement accessible cette réserve au Ca^{++} radioactif, l'obtention d'un nouveau plateau qui se maintient lors du retour au pH normal s'explique aisément

Il apparaît donc qu'il faille envisager une origine double du calcium intracellulaire échangeable. La figure 56 rend compte des différentes voies proposées : en A se produirait l'entrée de calcium dans la cellule ; ce mouvement serait à l'origine du courant calcique transmembranaire et pourrait intervenir soit directement sur le phénomène contractile (NIEDERGERKE) soit indirectement en libérant du calcium intracellulaire (GROSSMAN LEE) ; en B se produirait, au niveau du système sarcotubulaire, la libération intracellulaire de calcium ; en C interviendrait la réabsorption et l'éjection active de cet ion.

L'importance relative de ces différentes voies peut également rendre compte des phénomènes contractiles.

On remarque, lors de l'action des milieux acides, l'apparition d'une contracture avec une certaine persistance



- Figure 56 -

Mouvements supposés des ions calcium pendant un cycle cardiaque.

- A - Entrée systolique d'ions Ca^{++}
- B - Libération intracellulaire de Ca^{++}
- C - Réabsorption du Ca^{++} et pompe calcique qui permet le maintien du contenu calcique intracellulaire.

Z : stries Z ; C ext. : concentration externe de calcium ;
C_{tr} : concentration du calcium dans le système transverse ;
C_{tub.} : concentration du calcium dans le système tubulaire.

de l'amplitude de la contraction, chez le cobaye tandis que, chez le rat, aucun effet tonotrope n'apparaît, le coeur conservant, là encore, une contraction résiduelle pendant quelques minutes.

Nous avons supposé que, chez le rat, la pompe calcique était très active et peu sensible au pH acide. L'excès d'ions H^+ diminue l'entrée systolique A de calcium (c'est le phénomène responsable de l'affaissement du plateau du P.A.) et provoque une perte lente de ^{47}Ca en même temps que la contraction voit son amplitude diminuer jusqu'à un plateau. Si la libération de Ca^{++} continue de se faire au niveau du système réticulosarcoplasmique, on peut s'attendre à un maintien de la contraction pendant un certain temps avec une amplitude diminuée. Puis, lorsque ce système est atteint par l'action des ions H^+ extracellulaires, la libération interne de calcium diminuant, la contraction voit son amplitude diminuer encore plus ; c'est donc la voie B qui est, ici, en cause. La pompe calcique C, normalement très active, n'étant que partiellement inhibée, le contenu calcique des cellules s'amenuise, d'où une perte accrue de ^{47}Ca .

Chez le cobaye, si l'on admet que la pompe calcique C est plus vulnérable , elle pourrait être assez rapidement inhibée par le milieu acide. L'entrée de calcium A lors de chaque systole est diminuée et la libération de calcium intra-

cellulaire ralentie ; il est possible que, dans ces conditions, le calcium n'étant pas réabsorbé, s'accumule dans la cellule, et provoque une contracture, même si le contenu de calcium échangeable ne varie pratiquement pas.

Nous avons signalé que la diminution de l'amplitude de la contraction en deux temps ne se produisait de façon nette que sur les préparations maintenues à rythme constant et que cette variation était plus progressive sur les préparations non stimulées. Il est à remarquer que, dans le cas de ces dernières, l'action des ions H^+ entraîne une diminution de la fréquence propre, ceci de façon progressive. Si l'on admet, comme nous l'avons suggéré plus haut, qu'à chaque systole, du Ca^{++} est libéré dans la cellule en moins grande quantité, au fur et à mesure que se déroule la perfusion, on conçoit que la contraction diminue de façon plus progressive.

S'il est vrai que les mouvements de potassium et de calcium sont couplés (Mc BROOKS 1955, KLEIN et HOLLAND 1959) il est alors normal qu'en milieu acide la cellule se charge en potassium, puisque du calcium disparaît. Il se trouve que ce phénomène est particulièrement net chez le rat, où la fuite de calcium est importante, alors qu'il l'est beaucoup moins chez le cobaye où la perte de calcium est peu visible, voire transitoire, dans certains cas.

Il reste à savoir si la perte de potassium est la cause du gain de calcium ou sa conséquence et si le couplage supposé est rigoureux ou partiel.

Les mêmes processus, agissant en sens inverse, permettent d'expliquer les résultats obtenus en milieu alcalin. Chez le rat, les différentes sources de calcium (A et B) sont augmentées mais la pompe calcique C, supposée très active en milieu normal ne varie qu'à très peu lors d'une augmentation de pH (C normalement proche du maximum). Dans cette hypothèse, l'augmentation du contenu calcique échangeable de la cellule doit se produire presque immédiatement, ce que nous observons. Si l'alcalinité du milieu augmente encore, une contracture peut apparaître ce l'on observe d'ailleurs en fin de perfusion (ces milieux ne provoquent pas d'effet tonotrope négatif).

Chez le cobaye, non seulement les sources A et B de calcium devraient augmenter, mais aussi l'efficacité de la pompe C. Celle-ci peut alors éliminer, au moins pendant un certain temps, l'augmentation du calcium échangeable. L'entrée de calcium et aussi sa libération étant plus grandes à chaque systole la contraction augmente alors, sans que la concentration calcique change. Puis le calcium libre finirait par s'accumuler

et la radioactivité augmenterait sans pour cela produire une contracture, puisque le contenu calcique des cellules myocardiques de cobaye est supposé normalement faible (HOLLAND 1964)

Le gain de Ca^{++} peut être compensé au moins dans une certaine mesure, par une perte de K^+ . Chez le cobaye cette perte de potassium est nettement plus importante et commence dès l'action du milieu alcalin ce qui est un argument en faveur de la théorie d'HAJDU (1953). Elle conditionnerait alors le gain de calcium.

Nous n'avons raisonné que sur les mouvements d'ions pour expliquer les variations de la force contractile. Mais à côté du calcium intervient également l'ATP (EBASHI, 1961 ; WEBER et HERZ, 1961 ; WEBER et WINICUR, 1961). L'énergie nécessaire à la contraction provient de l'hydrolyse de l'ATP en ADP, ce qui libère du phosphore inorganique (INFANTE et DAVIES 1962 ; CAIN, INFANTE et DAVIES, 1962). Certains auteurs s'accordent également à reconnaître le rôle du phosphate inorganique (Pi) dans la vitesse de relaxation (LEE, 1965 etc...). Il est possible que les ions H^+ jouent également un rôle à ce niveau. HERNIO et SARIS (1967) ont montré que l'addition de Ca^{++} à une suspension de fragments de membranes sarcotubulaires en présence de Mg^{++} provoque une baisse du pH avec libération

de phosphate inorganique, suivant la réaction :



Cette réaction se fait au niveau du reticulum sarcoplasmique, que nous avons supposé atteint par les variations de pH extracellulaire. L'addition de calcium à cette réaction et l'alcalinité du milieu pourraient provoquer une libération accrue d'énergie et aussi de Pi puisque les ions H^{+} se trouvent plus facilement fixés en milieu alcalin. On peut donc s'attendre à une augmentation de la contraction et aussi à une meilleure relaxation. Nous observons effectivement ce phénomène chez les deux espèces; il est particulièrement bien visible chez le cobaye, puisqu'à l'effet inotrope positif est associé un effet tonotrope négatif. Chez le rat nous voyons (figure 46A) que la contraction la plus grande est, aussi la plus courte (meilleure relaxation). Les milieux acides, en diminuant le Ca^{++} et en apportant un excès d'ions H^{+} , ralentissent l'hydrolyse de l'ATP donc la production d'énergie et de Pi. On doit s'attendre alors à une diminution de la force contractile et à une moins bonne relaxation. On observe effectivement ces phénomènes chez le rat et surtout chez le cobaye (apparition d'une contracture).

C H A P I T R E I I I

INFLUENCE DE L'OUABAIN SUR LES COEURS DE RAT ET DE COBAYE.

ACTION COMPAREE SUR :

- LA CONTRACTION ET LE DEBIT CARDIAQUE
- L'ACTIVITE ELECTRIQUE UNICELLULAIRE
- LES MOUVEMENTS DES IONS K^+ ET Ca^{++}

- H I S T O R I Q U E -

I) ACTION DES DIGITALIQUES SUR L'ACTIVITE MECANIQUE CARDIAQUE.

Les premiers travaux concernant l'action des digitaliques remontent aux observations faites par PLANT (1914) sur une préparation coeur-poumon. Depuis, l'action de ces substances a fait l'objet de très nombreux travaux. Des revues de STRAUB (1924), LENDLE (1935), de WEESE (1936) font le point des effets circulatoires des digitaliques, tandis que LOUBATIERE (1951) présente une étude très complète de leurs actions pharmacologiques et, en particulier de leurs effets inotropes positifs.

On sait que le remarquable effet cardiotonique des substances digitaliques se manifeste surtout sur le coeur défaillant ou hypodynamique (voir CORABOEUF 1964). Cependant, un certain nombre de travaux ayant porté sur le coeur humain, le coeur de chien et le lambeau myocardique de cobaye et de rat tendent à prouver que le coeur normal peut également être sensible aux substances digitaliques. SANYAL et SAUNDERS (1957) ont observé un tel effet inotrope positif sur le lambeau ventriculaire normal de cobaye. Selon certains auteurs (LOUBATIERE

1951, **LUISADA** et **DIAMOND** 1955), les digitaliques augmenterait le tonus diastolique du coeur chez certaines espèces.

Il est couramment admis que les digitaliques présentent une affinité spéciale pour le myocarde ; cependant, il ne semble pas possible de mettre en évidence une augmentation particulière de ces substances dans les tissus cardiaques (**FRIEDMAN**, **SAINT-GEORGE**, **BINE**, **BYERS** et **BLAND** 1952).

Il a été suggéré qu'à côté de leurs effets propres, les digitaliques pourraient agir indirectement en libérant une partie des réserves de catécholamines de l'innervation sympathique qui s'étend pratiquement dans tout le coeur . En utilisant des substances qui inhibent les effets des catécholamines ou qui en diminuent la concentration dans le myocarde, cette action indirecte a pu être mise en évidence par **CAIROLI**, **REILLY** et **ROBERTS** (1961) par **MORAN**, **MOORE**, **HALCOMB** et **MUSHET** (1962) par **CESSION-FOSSION** (1962) et par **TANZ** (1964).

II) ACTION SUR L'ACTIVITE ELECTRIQUE

Différentes recherches ont été effectuées depuis 1950 concernant l'action des digitaliques sur l'activité électrique cardiaque à l'échelle cellulaire. Ainsi **DUDEL** et **TRAUTWEIN** (1958), **FINGL**, **WOODBURY** et **HECHT** (1951) ont mis en évidence

une diminution de la polarisation ventriculaire sous l'action de doses élevées de digitaline, alors que de petites doses, dites "non toxiques" n'ont pratiquement aucun effet. Ces résultats concordent avec ceux obtenus par CORABOEUF et coll. (1953) sur le tissu de Purkinje de Mammifères. FINGL, WOODBURY et HECHT (1951), WOODBURY et HECHT (1952), DUDEL et TRAUTWEIN (1958), ont montré que les faibles doses de digitaliques augmentent dans un premier temps, la durée du potentiel d'action puis la diminuent, alors que les doses toxiques la diminuent d'emblée. Selon ces derniers auteurs et selon VASSALE, KARIS et HOFFMAN (1962) ces effets dépendent de la concentration de la drogue mais aussi de la fréquence cardiaque. Pour KASSELBAUM (1963), par exemple, si la fréquence cardiaque est basse, le trouble initial consiste en un retard de la phase terminale de repolarisation qui se traduit par une augmentation de la durée du potentiel d'action. Le fait que la résistance membranaire augmente suggère une diminution de la perméabilité potassique (DUDEL et TRAUTWEIN 1958, KASSELBAUM 1963). Selon les mêmes auteurs, la durée du P.A. diminue aux fréquences plus élevées ; cette diminution intéresse surtout le plateau, alors que la phase de repolarisation est prolongée ; à cette diminution de durée pourrait alors être associée une augmentation de la perméabilité potassique.

De nombreux travaux ont également mis en évidence une diminution de la vitesse de dépolarisation sous l'action de

doses élevées de digitaline, (entr'autres ceux de MATSUMURA et TAKAORI 1959 et de MULLER 1963). Cette diminution de la vitesse de dépolarisation peut provenir de la dépolarisation diastolique (KASSELBAUM) mais aussi d'une action directe de la substance sur le transporteur du sodium, (HOFFMAN et SINGER 1964) : la perte de potassium et le gain de sodium agissent en effet dans le même sens sur la vitesse de dépolarisation. Les travaux de TRAUTWEIN (1963) et de HAJDU et LEONARD (1959) ont mis l'accent sur l'action inhibitrice des transports actifs de sodium et de potassium des glycosides cardiaques ; c'est, toutefois SKOU (1964) qui a mis en évidence le mode d'action des digitaliques ; ces drogues agissent sur une ATPase membranaire responsable du transport actif du sodium ; en particulier l'ouabaine est considérée comme un inhibiteur spécifique des systèmes de transport de sodium et potassium.

III) ACTION SUR LES MOUVEMENTS DES IONS POTASSIUM ET CALCIUM.

a) Mouvements des ions potassium.

Cette étude a fait l'objet d'un très grand nombre de travaux dont les résultats peuvent se classer selon deux tendances : certains auteurs associent l'augmentation de l'activité contractile du coeur à une perte de potassium par les cellules

sous l'action des digitaliques ; d'autres, s'ils ne nient pas ce phénomène ne le rattachent pas à l'effet inotrope positif de ces drogues, mais plutôt à un effet toxique secondaire particulièrement net avec de hautes doses de glycosides.

CALHOUND et HARRISSON (1931) ont montré que les coeurs de chiens traités à la digitaline contenaient moins de potassium que ceux d'animaux non traités. HAJDU et LEONARD (1959) expliquent l'effet inotrope des digitaliques par une perte de potassium. Cette hypothèse se trouve renforcée par les travaux de SKOU (1957) qui montrent l'existence d'une protéine enzymatique sensible au sodium et au potassium dans le nerf de crabe, et par ceux de DUNHAM et GLYNN (1961) qui montrent que cette enzyme est inhibée par les glycosides cardiaques. Il apparaît, ainsi, que la perte cellulaire en potassium induite par les digitaliques provient du fait que ceux-ci empêchent l'entrée active de cet ion dans la cellule (KAHN 1961). D'autres auteurs aboutissent aux mêmes conclusions, tels SCHREIBER (1956) qui rapproche la fuite de potassium du travail fourni par le coeur de grenouille ou MULLER (1965) qui montre que la contraction est d'autant plus forte que la fuite potassique est plus importante.

Cependant, en 1961 KAHN, travaillant sur le ventricule isolé de cobaye, montre que si les fortes doses de strophantine provoquent une diminution du contenu potassique cellulaire, les

faibles doses, bien qu'exerçant un effet inotrope positif marqué, provoquent un gain cellulaire en potassium ; cette observation est également rapportée par TUTTLE, WITT et FARAH (1961-1962), FARAH et WITT (1961) sur des préparations cardiaques de grenouille, et par GRUPP et CHARLES (1964) sur le coeur de chien in situ. Pour ces derniers auteurs, l'effet tonicardiaque des digitaliques ne peut s'expliquer par la théorie de HAJDU.

B) Mouvements des ions calcium

KONSCHEGG (1913) puis LOEWI (1917) concluent que la contracture digitalique du coeur de grenouille dépend de la présence du calcium dans le milieu extracellulaire. En 1915, CLARK montre que la digitoxine n'a pas d'effet sur le coeur isolé de grenouille maintenu en milieu sans calcium. En 1917, RUNDSON met en évidence l'action tonicardiaque de la strophantine sur un coeur de grenouille rendu hypodynamique par un milieu pauvre en Ca.

Plus récemment WILBRANDT (1958) observe que le fait d'exposer des lambeaux ventriculaires de grenouille pendant de courts instants à de la digitaline sensibilise le myocarde au calcium. FARAH et WITT (1961) montrent, sur l'oreillette isolée de lapin, que de faibles concentrations de Ca^{++} empêchent le développement de l'effet toxique de l'ouabaine et suggèrent

que cette substance peut, dans une certaine mesure, modifier l'action du calcium ou vice versa. FARAH et WITT (1961) établissent un parallèle entre les actions respectives du calcium et des digitaliques : a doses modérées, ni le calcium (WEIDMANN 1955), ni la digitaline (DUDEL et TRAUTWEIN, 1958) ne modifient le potentiel de repos ; à doses élevées, ces deux substances provoquent des irrégularités des contractions cardiaques (WILBRANDT 1958) ; elles inhibent l'une et l'autre, le facteur de relaxation (LEE 1961) ; leur action sur la potentiation post-stimulative des coeurs de mammifères est semblable : elles l'augmentent d'abord puis la diminuent (TUTTLE et FARAH 1962, KRUTA 1938).

Ces deux substances présentent, cependant, des différences qui portent non seulement sur leur vitesse d'action mais aussi sur leur mode d'action puisque l'ouabaïne est capable d'agir sur l'efflux de potassium , tandis que le calcium ne le modifie pas (WITT 1957, REITER 1958).

WILBRANDT (1958) considère que l'action majeure des digitaliques s'exerce sur les transports actifs et, en particulier celui de Ca^{++} ; selon son hypothèse, la contraction est réglée par la concentration intracellulaire en Ca^{++} et tout facteur augmentant cette concentration augmente la contraction. WILBRANDT et KOLLER (1948) ont, par ailleurs, montré l'existence d'une compétition entre les ions Na^+ et Ca^+ , compétition confirmée

ultérieurement par LUTTGAU et NIEDERGERKE (1958) ; ainsi un appauvrissement extracellulaire en ions Na^+ permettrait aux ions Ca^{++} de mieux entrer. Ce fait a été vérifié par NIEDERGERKE (1959) à l'aide de calcium radioactif. Dans cette hypothèse, il convient de citer les travaux de WILBRANDT et CAVAZIEL (1954) qui montrent une diminution de l'efflux de ^{45}Ca du muscle cardiaque sous l'action des digitaliques. Cependant, HARVEZ et DANIEL (1952), THOMAS et coll. (1958) montrent que l'entrée de ^{45}Ca dans les cellules n'est pas changé par des doses "thérapeutiques" de digitaline. SEKUL et HOLLAND (1959) mettent en évidence une entrée de ^{45}Ca pour des doses d'ouabaine qui provoquent une contracture ; ces auteurs concluent que l'ouabaine augmente l'entrée de calcium pendant la systole et que les effets de la drogue sur les ions Na^+ et K^+ sont secondaires à cette action ; enfin, ils signalent que l'efflux de Ca^{++} n'est pas modifié.

Selon NAYLER (1967), l'augmentation de la force contractile reflète théoriquement une augmentation du Ca^{++} myoplasmique et, de ce fait, du Ca^{++} utilisable par les myofibrilles. Un tel accroissement pourrait être dû à une augmentation du flux diastolique de Ca^{++} ou à une augmentation de l'influx de cet ion pendant l'excitation, ou encore à une diminution de la capacité de réabsorption du reticulum sarcoplasmique.

Selon LULLMAN et HOLLAND (1962) l'ouabaïne augmente le Ca^{++} échangeable de l'atrium de cobaye sans affecter la concentration calcique totale. Les résultats de GROSSMAN et FURCHGOTT (1964) aboutissent à la même conclusion. GOVIER et HOLLAND (1965) ont montré que l'ouabaïne augmente la vitesse d'échange du Ca^{++} et aussi l'importance du compartiment calcique qui, pendant l'activation, est utilisable pour la contraction (GROSSMAN et FURCHGOTT 1964 a et b).

- R E S U L T A T S -

INFLUENCE DE L'OUABAÏNE SUR LES COEURS DE RAT ET DE COBAYE.

L'étude des effets de l'ouabaïne a été réalisée suivant le plan du chapitre II : nous avons envisagé successivement les effets de cette substance sur la contraction et le débit coronaire de coeurs de rat et de cobaye maintenus à **rythme** constant, sur l'activité électrique ventriculaire à l'échelon cellulaire, et sur les mouvements de potassium et de calcium. Les techniques utilisées, au cours de cette étude, ont été décrites dans le chapitre II.

Dans les très nombreux travaux concernant les glycosides cardiaques, les auteurs distinguent les doses "thérapeutiques" et les doses "toxiques". Les premières correspondent à celles utilisées en clinique ; les secondes conduisent à des perturbations profondes de l'activité cardiaque. Ainsi, LULLMAN et HOLLAND (1962) distinguent les doses exerçant un effet inotrope (doses thérapeutiques) de celles qui provoquent une contracture.

Sur les préparations de coeurs isolés, il est assez

difficile d'établir une limite entre les deux doses, c'est pourquoi le choix des concentrations que nous avons utilisées dans ce travail a été guidé par deux considérations :

- la dose employée doit être suffisante d'une part pour reproduire l'effet inotrope positif qui caractérise les doses thérapeutiques , d'autre part pour que cet effet se développe dans des délais (assez courts) compatibles avec l'enregistrement de l'activité électrique au niveau de la même cellule ;

- la dose employée ne doit pas conduire rapidement à l'apparition d'une contracture.

En nous guidant sur les concentrations utilisées par les différents auteurs sur des préparations isolées, nous avons procédé à un certain nombre d'essais et il nous a paru raisonnable de retenir la dose de 10^{-6} mole par litre pour l'ensemble de nos expériences.

Le liquide physiologique de référence est ici tamponné à l'aide de bicarbonate et de phosphate et l'oxygénation en est assurée par barbotage d'un mélange à 97% d'oxygène et 3% de CO_2 . Le pH de cette solution est de 7,3.

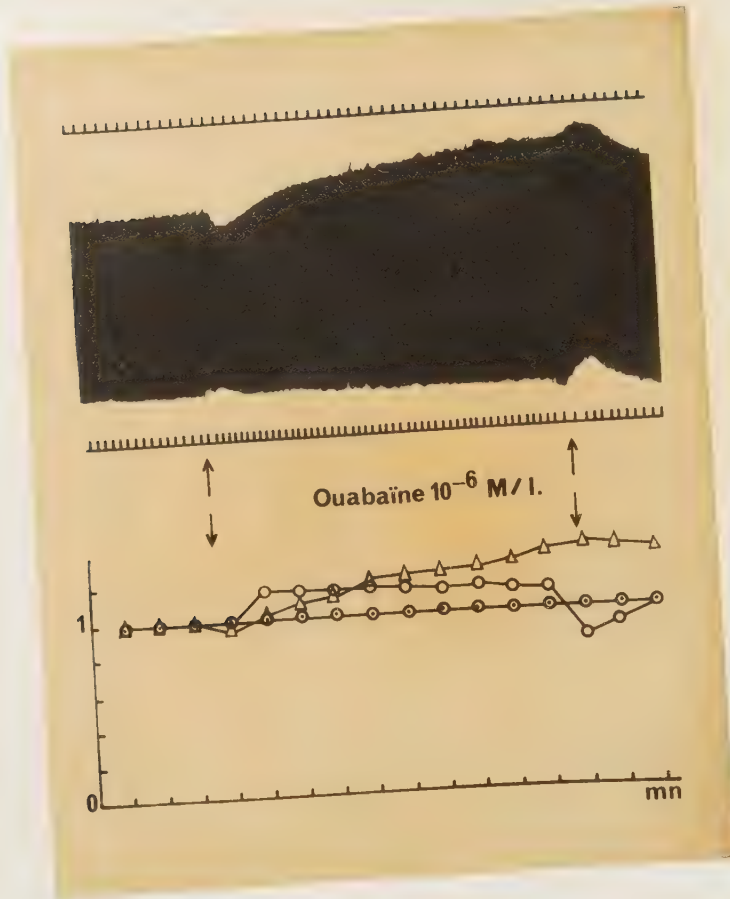
A) Influence de l'ouabaïne sur la contraction et le débit coronaire.

Nous nous sommes limités à l'étude de l'action de l'ouabaïne sur des coeurs maintenus en rythme constant par entraînement électrique.

a) Coeur de rat.

La figure 57 montre l'action de l'ouabaïne sur l'activité mécanique du coeur de rat à 24°C. Un effet inotrope positif se développe, qui conduit, en fin de perfusion, à une augmentation de 35 pour cent de l'amplitude de la contraction. Le tonus diastolique n'est pas modifié (le décrochement, particulièrement visible en fin de perfusion est, ici, un artéfact dû à la purge du circuit de perfusion). Le retour aux conditions initiales ne ramène pas l'amplitude de la contraction à sa valeur de départ puisque, même après 20 minutes de lavage, elle est encore supérieure à cette dernière.

Le débit coronaire subit une légère augmentation qui ne dépasse pas 15 pour cent au début de la perfusion par le milieu tonicardiaque puis diminue, ensuite, lentement (la baisse de débit qui se produit au moment du passage en milieu normal est, un artéfact dû à la purge du circuit de perfusion, comme



- Figure 57 -

Action de l'ouabaïne à la concentration de 10^{-6} mole par litre sur le coeur de rat entraîné électriquement.

En haut : enregistrement de la fréquence (tracé supérieur) de l'amplitude de la contraction (tracé médian) et du débit coronaire (tracé inférieur).

En bas : variations, exprimées en unités arbitraires, de la fréquence cardiaque (cercles pointés), de l'activité mécanique (triangles) et du débit coronaire (cercles), pendant et après l'action de l'ouabaïne.

nous l'avons signalé plus haut).

b) Coeur de cobaye.

La figure 58 montre la même expérience réalisée sur le coeur de cobaye. L'évolution de la contraction diffère de celle du coeur de rat : à côté de l'effet inotrope positif particulièrement marqué, se développe un effet tonotrope négatif également net, ce qui entraîne en une dizaine de minutes un doublement de l'amplitude de la contraction. L'action de l'ouabaine n'est pas sans rappeler celle des milieux alcalins qui provoquent, chez cette espèce, les mêmes effets.

Le retour aux conditions initiales entraîne une baisse de l'amplitude de la contraction qui, bien que s'amorçant assez rapidement, ne permet que tardivement d'aboutir au niveau de départ (figure 58).

Le débit varie dans le même sens que chez le rat, mais de façon plus irrégulière ; les écarts par rapport aux conditions normales sont d'ailleurs assez peu significatifs.

En résumé, cette dose d'ouabaine provoque, chez les deux espèces, les effets suivants :

- Figure 58 -

Action de l'ouabaine à la dose de 10^{-6} mole par litre sur le coeur isolé de cobaye entraîné électriquement.

Cercles pointés : fréquence cardiaque

Triangles : contraction

Cercles : débit coronaire

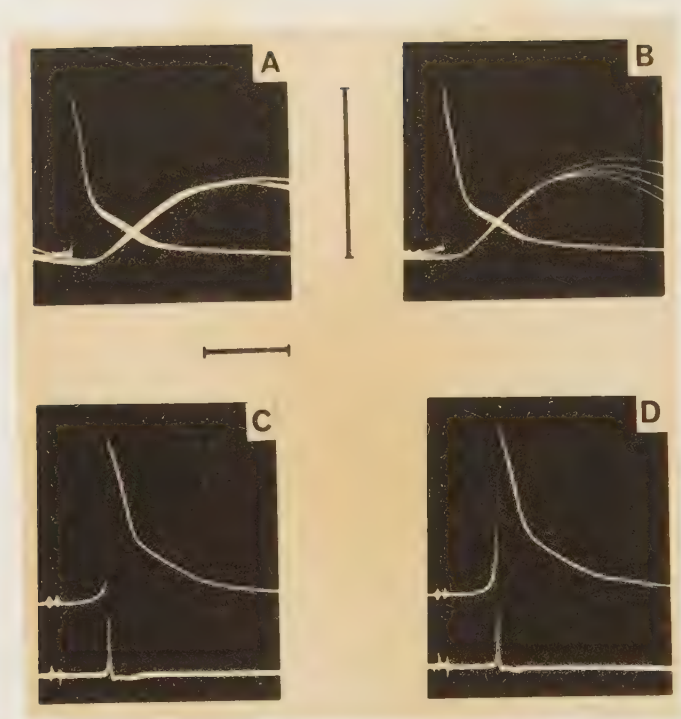
- chez le rat,
- effet inotrope positif ;
- pas d'effet tonotrope ;
- légère augmentation du débit coronaire, surtout au début de la perfusion ;

- chez le cobaye,
- effet inotrope positif ;
- effet tonotrope négatif ;
- peu de variation du débit coronaire.

B) Influence de l'ouabaïne sur l'activité électrique.

a) Coeur de rat.

La figure 59 rassemble les résultats obtenus sur le ventricule de rat. Les tracés de la figure 59A correspondent à la variation de l'activité électrique et de la **contraction** au cours d'une action de 3 minutes. Cette action se traduit par une très légère diminution de l'amplitude du plateau, sans variation, ni de l'amplitude du potentiel d'action, ni de la polarisation diastolique. Dans cet exemple la contraction s'allonge mais n'augmente pratiquement pas.



- Figure 59 -

Action de l'ouabaïne à la concentration de 10^{-6} mole par litre sur l'activité électrique ventriculaire de rat.

A - Action de la drogue pendant 3 minutes sur le P.A. et la contraction.

B - Deuxième action de l'ouabaïne pendant 4 minutes après un retour aux conditions initiales pendant 10 minutes.

C - P.A. (tracé supérieur) et dérivée (tracé inférieur) en milieu normal.

D - P.A. et dérivée après 4 minutes d'action de l'ouabaïne (même cellule que C).

Echelle verticale : 100 mV

Echelle horizontale : 200 mS (A et B)

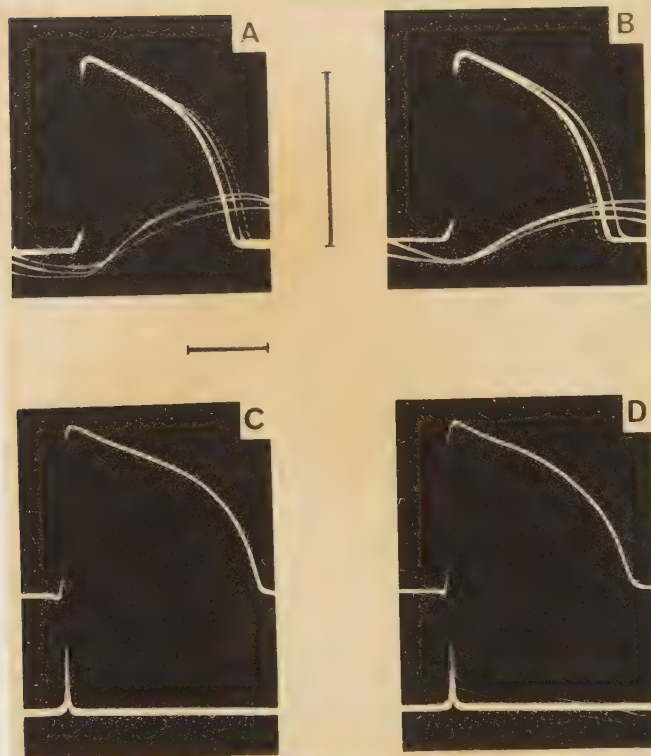
100 mS (C et D)

Le tracé 59B montre le résultat obtenu lors d'une deuxième action, après le retour aux conditions normales pendant une dizaine de minutes. Le P.A. ne montre, cette fois, aucune variation, puisqu'il représente la superposition de 4 balayages photographiés de minute en minute. La contraction augmente, par contre, en amplitude et en durée de façon plus nette que précédemment (la relaxation est plus lente).

Les tracés C et D de la figure 59 montrent l'évolution de la dérivée de la phase ascendante ; après 4 minutes d'action, aucune variation de la vitesse de dépolarisation n'est nettement décelable.

b) Coeur de cobaye.

L'étude de l'activité électrique chez le cobaye conduit à des résultats variables comme le montrent les tracés A et B de la figure 60. En A, on observe un allongement de la réponse électrique (après une action de 4 minutes), la variation de la contraction étant conforme à celle décrite plus haut. En B, on observe au contraire un raccourcissement de la réponse (après une action de 3 minutes). Il ne nous a pas été possible de déceler avec certitude dans quelles conditions apparaît une réponse plutôt qu'une autre, mais il semble que le deuxième type de réponse soit plus fréquemment observé lors



- Figure 60 -

Action de l'ouabaïne à la concentration de 10^{-6} mole par litre sur l'activité électrique ventriculaire de cobaye.

A et B - Différents types de résultats obtenus après respectivement 4 et 3 minutes d'action de la drogue (les tracés en pointillés montrent le sens dans lequel varie le décours des P.A.).

C - P.A. et dérivée en milieu normal.

D - P.A. et dérivée après 5 minutes d'action de la drogue.

Echelle verticale : 100 mV

Echelle horizontale : 100 mV

d'une seconde action. Il paraît possible que cette variabilité dans les réponses provienne de l'état physiologique de la préparation au moment de l'action.

Dans tous les cas, nous n'avons jamais observé de variations, ni de la polarisation diastolique, ni de l'amplitude du P.A.

Les tracés C et D de la figure 60 montrent que la dérivée ne varie pas quand on fait agir l'ouabaïne pendant 5 minutes, donc, que la vitesse de dépolarisation, n'est pas influencée par cette substance, au moins au début de son action.

En résumé, l'ouabaïne, à la concentration de 10^{-6} mole par litre provoque, sur l'activité électrique, les effets suivants :

- chez le rat,

- un très léger abaissement du plateau parfois indécélable;
- pas de variation de la polarisation diastolique ;
- pas de variation de l'amplitude du P.A. ;
- pas de variation de vitesse de la phase ascendante.

- chez le cobaye,

- raccourcissement ou allongement du P.A. ;

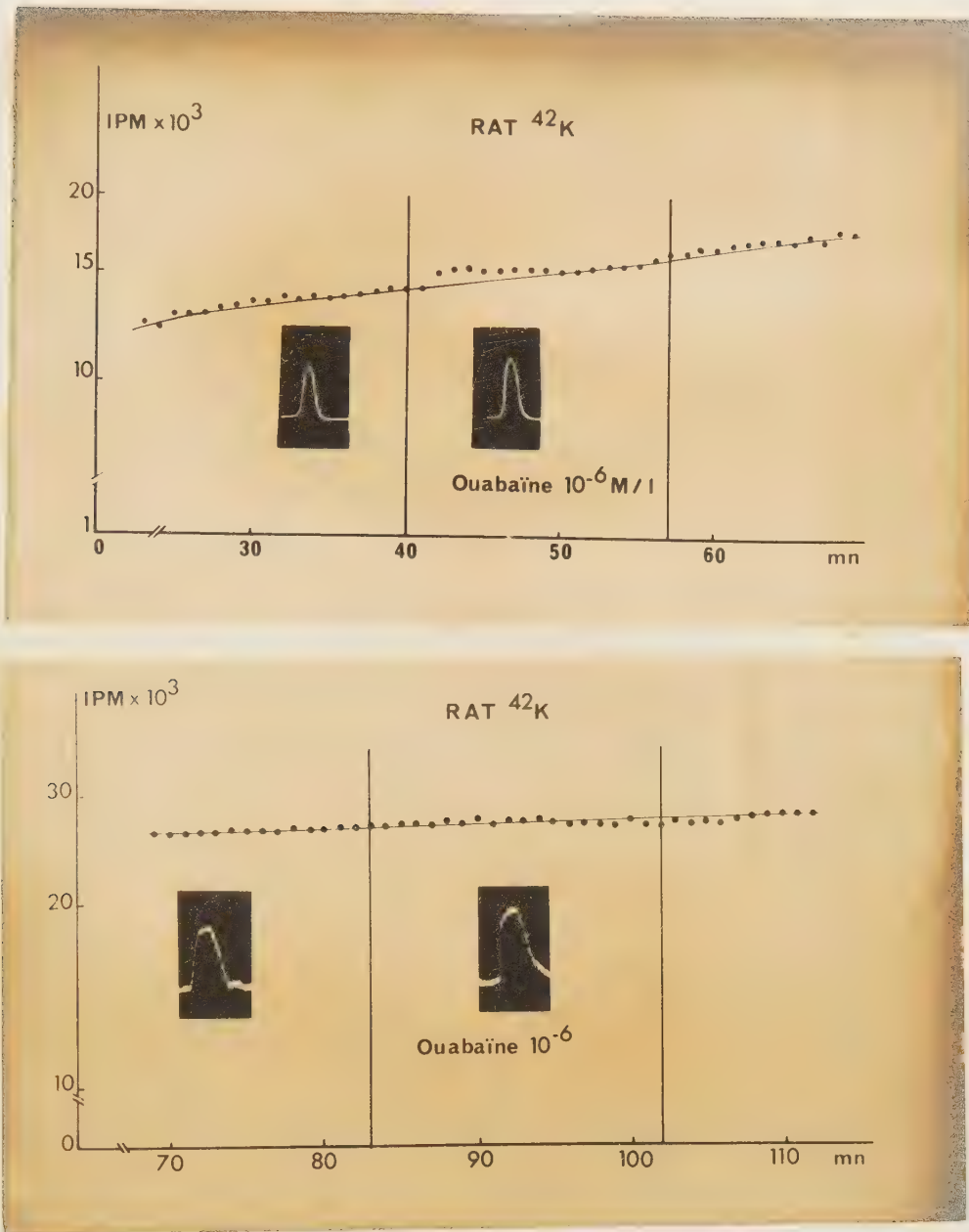
- pas de variation de la polarisation diastolique ;
- pas de variation de l'amplitude du P.A. ;
- pas de variation de la vitesse de la phase ascendante.

C) Influence de l'ouabaïne sur les mouvements de potassium.

a) Coeur de rat.

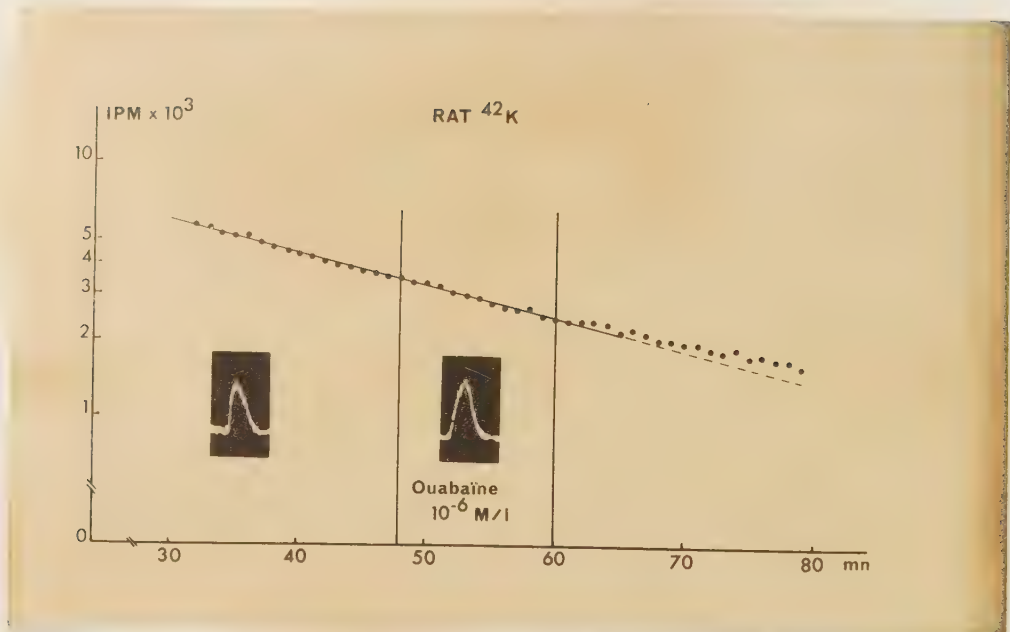
La figure 61 montre deux exemples de courbes de charge obtenues sur le ventricule droit perfusé, lors de l'action de l'ouabaïne. Nous avons figuré, sous les courbes, l'évolution de la contraction, témoin de l'action du milieu anormal. Le tracé supérieur de cette figure met en évidence un phénomène diphasique : dès le début de l'action, une augmentation transitoire de la radioactivité se manifeste, qui disparaît après 5 minutes, pour faire place à une phase de très légère dépression. Le tracé inférieur correspond à une expérience réalisée au niveau du plateau d'équilibre. La première phase d'augmentation n'apparaît pas sur ce tracé, mais en fin de perfusion, on note une légère tendance à la diminution de la radioactivité. Ce dernier phénomène apparaît dans toutes nos expériences, avec plus ou moins de netteté.

La figure 62 montre l'action de l'ouabaïne sur l'é-



- Figure 61 -

Action de l'ouabaine sur la prise de ^{42}K par le ventricule droit perfusé de rat.



- Figure 62 -

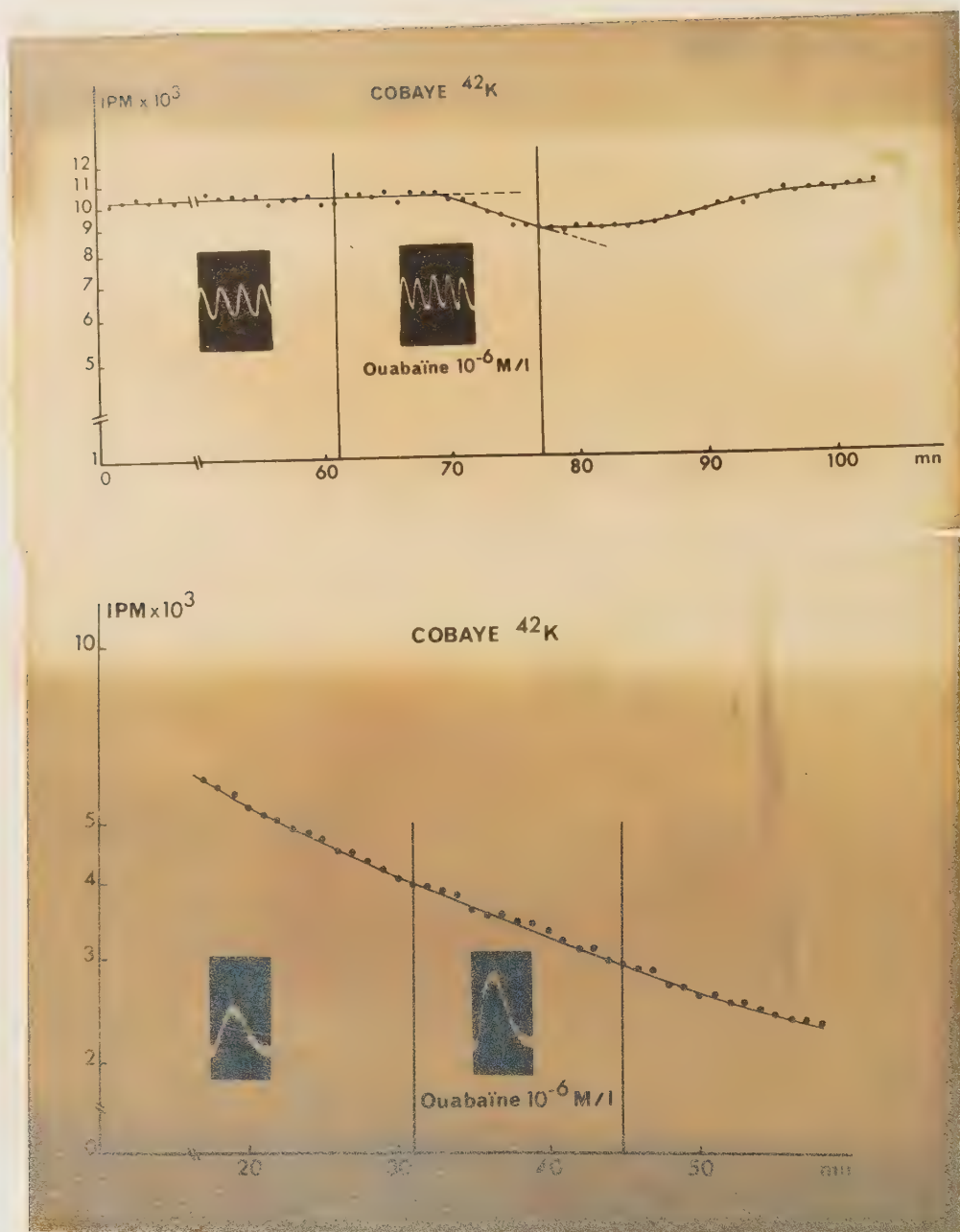
Action de l'ouabaine sur la perte de ^{42}K par le ventricule droit perfusé de rat.

change de ^{42}K pendant la décharge. Si aucune variation n'est décelable pendant l'action, la vitesse de renouvellement du ^{42}K diminue de façon sensible, lors du retour aux conditions normales de perfusion.

b) Coeur de cobaye.

La figure 63 (tracé supérieur) montre la variation de la charge en ^{42}K lors de l'action de l'ouabaïne sur le ventricule perfusé de cobaye. Pendant une durée d'une dizaine de minutes, l'activité de la préparation ne montre aucune variation puis, la charge en potassium radioactif du ventricule diminue de façon très sensible. La perte de radioactivité atteinte n'est pas immédiatement compensée lors du retour au milieu normal. Dans cet exemple la contraction ne subit qu'un faible accroissement du fait de l'apparition de salves d'extrasystoles qui modifient la fréquence. Ce phénomène s'observe assez fréquemment, même en milieu normal, dès que la perfusion dure plus d'une heure. Il faut noter cependant, que cette tendance se trouve renforcée par l'addition d'ouabaïne.

L'action de l'ouabaïne pendant la décharge est représentée par la figure 63 (tracé inférieur). Aucune variation n'apparaît, bien que la contraction soit très nettement augmentée. Nous remarquons, ici, une différence entre l'action de



- Figure 63 -

Action de l'ouabaine sur la prise de ^{42}K (tracé supérieur)
et la perte de ^{42}K (tracé inférieur) par le ventricule droit
perfusé de cobaye.

cette substance et celle des milieux alcalins qui, s'ils provoquent, comme l'ouabaïne une perte de ^{42}K au niveau du plateau, en provoquent également une lors de la décharge.

En résumé, les effets de l'ouabaïne sur les mouvements de potassium sont les suivants :

- chez le rat,

- apparition plus ou moins nette d'une augmentation de la radioactivité suivie d'une diminution, si l'action ne se situe pas au plateau ;

- diminution plus ou moins sensible de l'activité au plateau ;

- diminution de la vitesse d'échange du ^{42}K postérieure à l'action de la drogue ;

- chez le cobaye,

- diminution de la charge en potassium radioactif, quel que soit le moment de l'action au cours de la charge ;

- absence de variation lors de la décharge.

D) Influence de l'ouabaïne sur les mouvements de calcium.

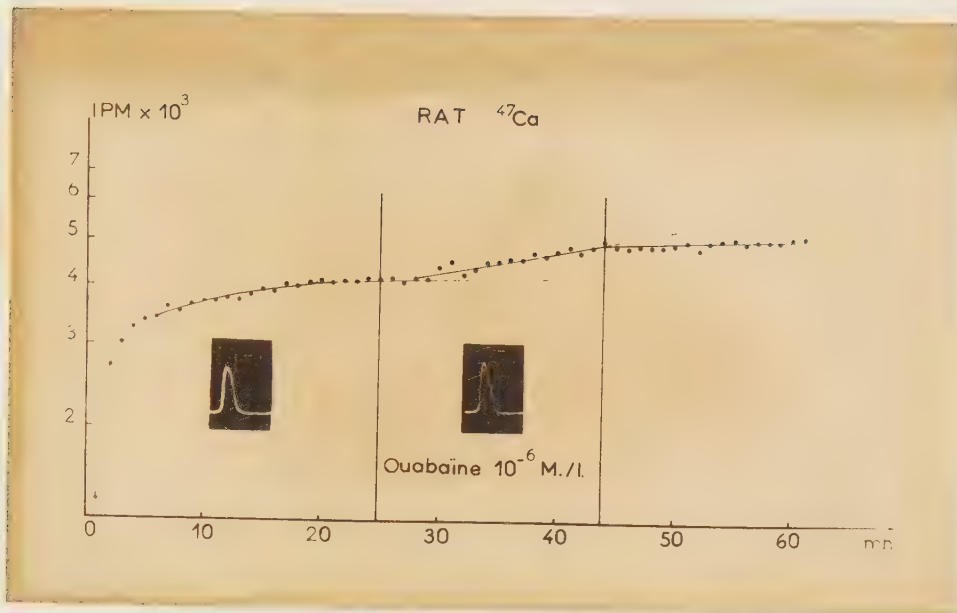
a) Coeur de rat.

L'action de l'ouabaïne se traduit, sur la préparation ventriculaire de rat, par une augmentation presque immédiate de l'échange de calcium (figure 64) . Cette prise supplémentaire de calcium radioactif est semblable à celle observée lors de l'action des milieux alcalins (chapitre II). Le retour aux conditions initiales se traduit par l'obtention d'un nouveau plateau qui apparaît plus ou moins rapidement.

b) Coeur de cobaye.

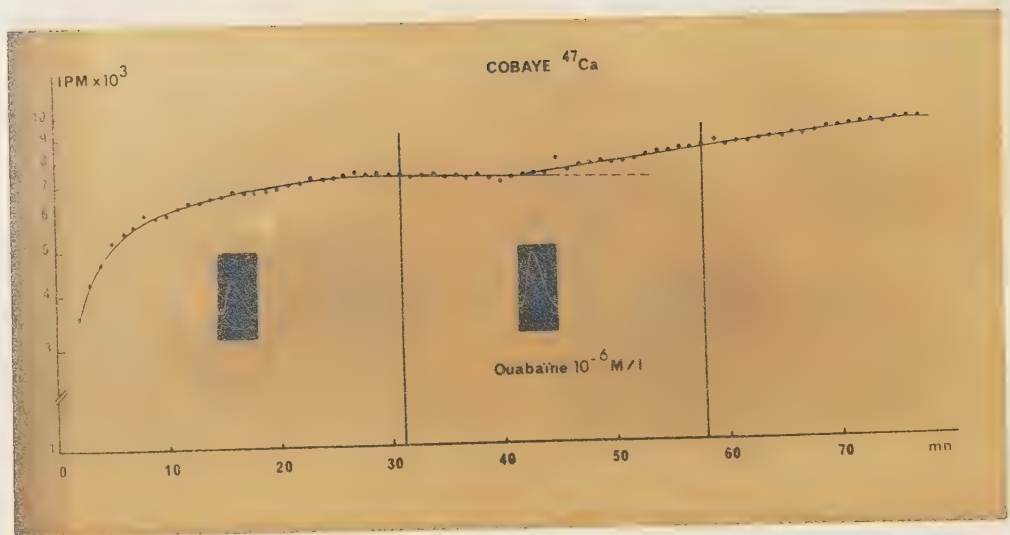
La figure 65 montre l'action de l'ouabaïne sur les échanges de ^{47}Ca au niveau de la préparation ventriculaire droite de cobaye. Bien que l'effet inotrope positif apparaisse assez rapidement, l'augmentation de la prise de ^{47}Ca n'intervient qu'après un délai d'une dizaine de minutes et se prolonge pendant quelque temps après le retour aux conditions normales ; un nouveau plateau est, cependant, toujours atteint. Cette action de la drogue est, là encore, semblable à celle des milieux alcalins.

En résumé, l'ouabaïne provoque sur les échanges de calcium radioactif, dans le ventricule de rat et de cobaye, des effets analogues à ceux des milieux alcalins.



- Figure 64 -

Action de l'ouabaine sur les mouvements de ^{47}Ca au niveau du ventricule droit perfusé de rat.



- Figure 65 -

Action de l'ouabaine sur les mouvements de ^{47}Ca au niveau du ventricule droit perfusé de cobaye.

- D I S C U S S I O N -

Nous avons retrouvé, au cours de nos expériences, l'effet inotrope positif classique des glycosides cardiaques et les différences de sensibilité à cette substance des coeurs de rat et de cobaye ; chez cette dernière espèce, la grande augmentation d'amplitude de la contraction est due à la conjugaison de deux effets : un effet inotrope positif et un effet tonotrope négatif. Chez le rat, seul l'effet inotrope positif apparaît et il reste toujours nettement moins marqué que chez le cobaye. Les effets de l'ouabaïne sur la contraction se sont révélés peu différents, dans nos expériences, de ceux des milieux alcalins.

A l'inverse des milieux alcalins, l'ouabaïne tend, par contre, à augmenter le débit coronaire (HAZARD, 1959). Une intervention à court terme de cette variation de l'irrigation myocardique ne paraît pas devoir être retenue dans l'évolution des phénomènes contractiles.

L'étude de l'activité électrique n'apporte que des renseignements assez confus sur les variations de perméabilités

susceptibles d'intervenir lors de l'action de l'ouabaïne. Nous avons vu que, chez le rat, la variation du plateau du P.A. est de très faible amplitude. De nombreux auteurs s'accordent à admettre une entrée accrue de calcium, sous l'action de l'ouabaïne. Si celà est, un tel phénomène devrait s'accompagner d'une augmentation de perméabilité membranaire pour le calcium et, dans ce cas, d'une élévation du plateau, phénomène que nous n'observons pas. Il est cependant possible que l'augmentation du contenu cellulaire en ions Ca^{++} soit suffisante pour abaisser la valeur du gradient transmembranaire pour cet ion et par conséquent celle de E_{Ca} (ce même phénomène pourrait expliquer la légère dépression du plateau déjà observée par GUILBAULT, 1966) en milieu hypercalcique.

Une augmentation systolique de la perméabilité potassique pourrait d'ailleurs masquer les effets d'une augmentation de P_{Ca} sur l'activité électrique. L'importance plus ou moins grande de l'un ou l'autre des phénomènes expliquerait alors, la variabilité des résultats observés. Il est possible que l'état physiologique de la préparation soit un des facteurs intervenant dans la sensibilité plus ou moins grande des perméabilités calcique et potassique à l'action de l'ouabaïne.

L'étude de l'activité électrique ventriculaire de cobaye conduit à des résultats encore plus difficilement inter-

prétables que chez le rat. Le raccourcissement, dans certains cas, l'allongement dans d'autres cas, ne sont pas sans rappeler les phénomènes décrits par DUDEL et TRAUTWEIN (1958) et par KASSELBAUM (1963). Ces auteurs signalent un allongement du P.A. du tissu de Purkinje comme première action des glycosides cardiaques, puis lorsque l'action se prolonge, un raccourcissement intervient ; ces variations se produisent sans que le potentiel de repos ne soit tout d'abord modifié ; une dépolarisation ne se manifeste qu'après un délai assez long. HOFFMAN (1964) tente d'expliquer cette évolution de l'activité électrique par une diminution de la perméabilité potassique au début de l'action, puis par une augmentation secondaire de celle-ci lorsque l'action se prolonge. Il se pourrait que nous nous trouvions ici en présence du même phénomène : selon l'état de la préparation ou le degré de persistance d'une première action, la membrane cellulaire pourrait aussi devenir plus ou moins sensible à l'action de l'ouabaïne.

Nous n'avons noté, ni chez rat, ni chez le cobaye, de variation de la vitesse de la phase ascendante du P.A. , lors de l'action de l'ouabaïne. Nous n'avons malheureusement pas pu suivre l'évolution de la dérivée pendant plus de 4 à 5 minutes du fait de la difficulté à conserver une microélectrode dans une cellule ventriculaire, quand la contraction cardiaque est énergique. Ces résultats confirment, cependant, ceux de FINGL

et coll. (1951) et de DUDEL et TRAUTWEIN (1958). Selon KASSELBAUM (1963), cette phase rapide est toutefois influencée par les fortes concentrations de digitaliques. Il semble donc qu'au moins au début de son action, l'ouabaïne n'ait qu'une faible action sur les perméabilités membranaires et les pompes ioniques. On conçoit dès lors, que ni la polarisation diastolique, ni l'amplitude du P.A. ne soient modifiées.

L'étude des mouvements de ^{42}K apporte quelques éléments d'information supplémentaires, mais ne lève pas de façon nette les incertitudes concernant l'activité électrique.

Chez le rat, les deux exemples de courbe de charge diffèrent par le fait que l'une des actions de l'ouabaïne se situe loin du plateau d'équilibre et que l'autre se situe au niveau de ce plateau. La première de ces actions met en évidence une augmentation légère et transitoire de la prise de potassium radioactif, laquelle est suivie d'une diminution secondaire de l'activité de la préparation. Il est à noter que cet aspect diphasique est plus ou moins visible à ce niveau mais toujours existant. Au niveau du plateau, seule la phase de diminution est toujours visible avec plus ou moins de netteté. Il est tentant d'expliquer ces résultats par le même mécanisme que celui décrit à propos de l'action des milieux alcalins dans le

chapître II, avec cette différence, qu'il apparaît ici, très atténué. Si l'on rapproche ces résultats de ceux obtenus sur l'activité électrique, on pourrait admettre l'existence d'une augmentation de la perméabilité potassique entraînant l'augmentation des échanges de potassium. Si le transport de potassium se trouve, après un certain délai, partiellement inhibé (MULLER 1965) on doit ensuite observer une perte du potassium intracellulaire, donc une diminution de la radioactivité.

Les courbes de décharge ne mettent cependant pas nettement en évidence l'augmentation de la vitesse d'échange du ^{42}K , que l'on serait en droit d'attendre, dans l'hypothèse ci-dessus. Nous avons vu que les phénomènes observés étaient déjà peu visibles dans les courbes de charge ; ils doivent donc l'être encore moins lors de la décharge, puisque l'activité spécifique du potassium cellulaire est, à ce moment déjà, relativement faible. Si, bien entendu, comme le pensent de nombreux auteurs (voir MULLER, 1965), la perte de potassium est surtout due à une inhibition de l'entrée de cet ion dans la cellule, sans changement de la vitesse de sortie, il est alors impossible d'observer de changements pendant la décharge, qui traduit précisément l'efflux de potassium. Il faut remarquer, cependant, que, lors du retour aux conditions initiales, la courbe s'infléchit, chez le rat (figure 62), ce qui témoigne d'un ralentissement de la perte de ^{42}K , et peut signifier que pendant

l'action , la perte en potassium s'était accrue de façon très progressive.

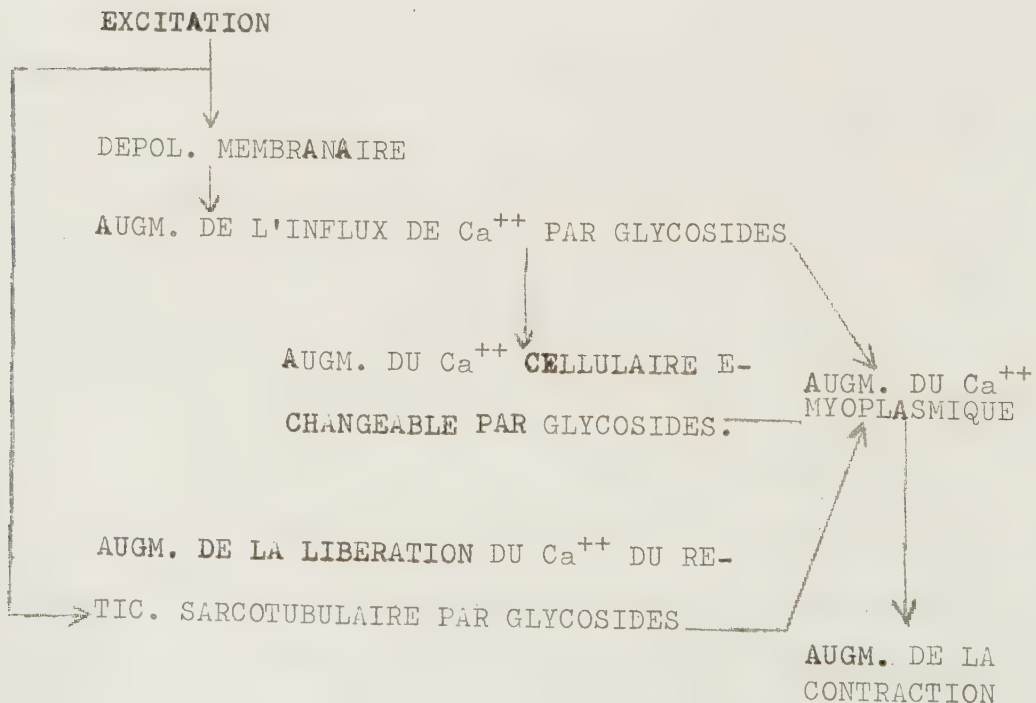
Chez le cobaye, la perte de potassium devient très nette après plusieurs minutes d'action. La courbe de décharge ne montre, en revanche, aucune variation. L'interprétation de ces résultats peut difficilement se faire à la lumière des observations électrophysiologiques. Si le phénomène initial est une tendance à la diminution de perméabilité potassique (allongement du P.A.), on peut obtenir un ralentissement de la courbe de charge ou même, si l'on est au plateau de charge, n'observer aucune variation ; puis, si la pompe potassique est inhibée, la cellule doit commencer, alors, à se vider de son contenu potassique, d'où la baisse de radioactivité observée. Nous n'avons pas en fait noté de ralentissement de la prise de ^{42}K lors de la charge, mais bien une perte de radioactivité. Les deux mécanismes capables d'expliquer ce phénomène sont soit une augmentation de P_K , soit une inhibition de l'entrée active du potassium. Le premier de ces mécanismes ne peut d'ailleurs expliquer un allongement de la réponse électrique, puisque les substances qui augmentent P_K (par exemple l'acétylcholine) raccourcissent fortement le potentiel d'action cardiaque ou du moins ne l'allongent jamais. De plus on devrait alors s'attendre à une décharge accélérée, ce que l'on n'observe pas. Le second mécanisme, à savoir, une inhibition de l'entrée active de K^+

nous paraît alors le seul qui puisse être retenu.

Sous l'action de l'ouabaïne, les mouvements de calcium dans les ventricules de rat et de cobaye sont très semblables à ceux provoqués par les milieux alcalins. En effet, dans l'un ou l'autre cas, l'augmentation de calcium échangeable est pratiquement immédiate chez le rat, tandis qu'elle n'apparaît, chez le cobaye, qu'après un délai d'une dizaine de minutes (à ce moment, la contraction a déjà augmenté notablement d'amplitude et atteint parfois près de 200 % de l'amplitude initiale). Lors du retour aux conditions normales de perfusion, on obtient un nouveau plateau d'équilibre qui, parfois, ne s'établit qu'après plusieurs minutes (10 à 15). Ce dernier fait pourrait s'expliquer par une fixation de l'ouabaïne sur les structures myocardiques; lorsque le coeur est à nouveau perfusé par le milieu de référence, le lavage s'avère incapable d'entraîner immédiatement toutes les molécules de glycosides fixées au tissu.

Il est tentant d'expliquer cette différence de réponse entre le myocarde de rat et celui de cobaye en faisant appel aux mêmes interprétations que celles proposées lors de l'étude des milieux alcalins, c'est-à-dire, en supposant que la pompe calcique, peu active chez le cobaye en milieu normal, le devient sous l'action de l'ouabaïne et permet de compenser, pendant un

certain temps, l'augmentation de calcium libéré sous l'action de la drogue : celle-ci peut en effet intervenir, selon différents auteurs (LULLMAN et HOLLAND, 1962 ; GROSSMAN et FURCHGOTT 1964, etc...) sur l'influx de calcium survenant à chaque systole. L'entrée accrue de calcium agirait elle-même sur la libération de cet ion à l'intérieur de la cellule à partir de sites intracellulaires. LEE et STRUTHERS (1965) ont, par ailleurs, montré que les glycosides cardiaques interviennent sur la libération de calcium du reticulum sarcoplasmique stimulé électriquement. NAYLER (1967) envisage ces différentes possibilités dans le schéma proposé ci-dessous.



Il est possible que le calcium intracellulaire, libéré par celui qui pénètre dans la cellule à chaque systole, provienne du reticulum sarcoplasmique ; certains auteurs pensent, cependant qu'il pourrait provenir de stocks mitochondriaux (SLATER et CLELAND, 1953).

La mobilisation d'une partie du calcium intracellulaire est probable puisque le retour à une perfusion normale après action de l'ouabaïne se traduit par l'atteinte d'un nouveau plateau d'équilibre c'est-à-dire par une augmentation de l'activité spécifique du calcium tissulaire. Un tel phénomène laisse supposer qu'une partie, antérieurement non échangeable de ce calcium tissulaire, l'est devenue sous l'action de l'ouabaïne, puis a cessé de l'être lors du retour au milieu normal, conservant ainsi à la cellule un stock "définitif" de calcium marqué. Une augmentation d'activité spécifique du calcium intracellulaire avait déjà été signalée par GROSSMAN et FURCHGOTT en 1964.

Nous avons noté que la relaxation de la contraction se faisait plus lentement chez le rat, lors de l'action de l'ouabaïne, alors que chez le cobaye elle se faisait, le plus souvent plus rapidement. Ces observations sont à rapprocher de l'évolution différente de l'amplitude de la contraction chez

le rat et le cobaye ; chez le premier, il n'y a pas d'effet tonotrope ; chez le second, l'augmentation de la contraction provient des actions inotrope positive et tonotrope négative. Nous pouvons reprendre, ici, la réaction d'hydrolyse de l'ATP en ADP et phosphate inorganique (P_i) sous l'influence du Ca^{++} . Un excès d'ions calcium doit accélérer la libération d'énergie et de P_i , d'où une meilleure relaxation (LEE 1965) tant que la concentration calcique intracellulaire n'est pas trop importante. Rappelons que, selon HOLLAND (1964), la cellule myocardique de rat est plus riche en cet ion que celle de cobaye ; une entrée accrue de calcium chez le rat peut donc diminuer la relaxation et, au contraire l'augmenter chez le cobaye.

- DISCUSSION GENERALE -

Nous avons montré dans les chapîtres précédents que les myocardes de rat et de cobaye présentent, outre de nombreuses différences d'activité mécanique, électrique et de sensibilité à divers milieux, des différences non moins importantes dans les mouvements tissulaires des ions sodium, potassium et calcium. Nous ne redonnerons pas ici l'essentiel de ces résultats dont le lecteur trouvera l'exposé succinct dans le résumé, nous nous limiterons à en présenter une discussion critique.

Dans le chapitre I, nous avons tenté de suivre les mouvements des ions K^+ et Na^+ au cours du cycle cardiaque. Les travaux de WILDE et O'BRIEN (1954), de SJÖSTRAND (1962 - 1964), de LORBER (1962) ayant été depuis discuté (SJÖSTRAND, 1964 ; PAK et coll. 1966), nous avons été amenés à envisager la possibilité d'artéfacts. Il nous est apparu que, dans la mesure où les ions utilisés dans ces expériences, à savoir K^+ , Na^+ et SO_4 , suivent de la même façon les mouvements du milieu extracellulaire, il était difficile d'attribuer l'augmentation de l'efflux de potassium radioactif observée chez le rat mais non chez le cobaye, à un artéfact d'origine mécanique.

Cependant, TEORELL (1968) a pu montrer, à partir de mesures faites sur un modèle de membrane (où l'activité électrique a un caractère oscillatoire, amorti ou non) que les

mouvements ioniques pouvaient avoir, selon le cas, des directions semblables ou opposées : lorsque le système est le siège d'oscillations non amorties, les flux nets de l'eau (TEORELL, 1959) et d'ions ayant des mobilités différentes, ont la même direction au moment du plateau et de la phase de repolarisation du potentiel d'action. Dans le cas d'oscillations très amorties, ou pendant les états métastables, tels que la phase de repos, le brusque mouvement d'eau qui se produit au moment de la dépolarisation et au début de la repolarisation peut aboutir à ce que les ions aient des mouvements indépendants les uns des autres et suivent des directions opposées. Si cette théorie est applicable à des membranes biologiques, elle peut expliquer l'évolution différente, voire opposée, des ions potassium, sodium et sulfate, lors de la systole, une préparation stimulée électriquement pouvant être assimilée à un système très amorti. L'évolution dans le même sens du ^{42}K et du ^{24}Na signalée par SJÖSTRAND (1964) sur des préparations en rythme spontané s'expliquerait alors par le caractère non amorti de ces préparations.

Bien qu'on ne puisse écarter complètement la possibilité d'artéfact mécanique, (il paraît évident chez la grenouille dont le myocarde à une texture particulièrement spongieuse, il est certainement de moindre importance chez le mammifère), il paraît vraisemblable que la différence enregistrée dans les efflux de potassium entre le coeur de rat (dont le P.A. est

sigmoïde) et celui de cobaye (dont le P.A. est rectangulaire) soit due à une évolution différente de la perméabilité potassique au cours de la réponse.

Un certain nombre d'autres résultats plaident en faveur de cette hypothèse :

- le potassium radioactif s'échange plus vite dans le myocarde de rat que dans celui de cobaye, les deux préparations étant stimulées à la même fréquence ;

- le tétraéthyl-ammonium (TEA), inhibiteur de la perméabilité potassique, influence beaucoup plus le potentiel de rat que celui de cobaye (CORABOEUF et VASSORT, 1967) ;

- l'augmentation des échanges potassiques, lors de l'action des milieux alcalins, témoigne d'une augmentation de P_K qui doit être plus importante chez le cobaye que chez le rat ; or ces mêmes milieux agissent également plus nettement sur le P.A. de cobaye (qu'ils raccourcissent) que sur le P.A. de rat.

L'ensemble de ces faits semble montrer que les agents qui augmentent la perméabilité potassique, l'augmentent davantage chez le cobaye, et que ceux qui la diminuent, le font de manière plus marquée chez le rat.

Cette évolution différente de la perméabilité potassique chez le rat et le cobaye lors de la systole électrique,

pourrait expliquer, au moins en partie, le décours différent des potentiels d'action de rat et de cobaye en hypothermie.

En ce qui concerne les mouvements de sodium, nos résultats obtenus sur la grenouille sont en bon accord avec ceux de la littérature (**SJOSTRAND**, 1964 ; **LORBER** et coll. 1962, **LAMB** et **Mc GUIGAN**, 1966) ; il est important de remarquer que ces résultats sont identiques, qu'il s'agisse de préparations stimulées ou en rythme spontané. Nos résultats concernant le Mammifère, sont opposés à ceux obtenus sur la grenouille, en ce qu'ils ne montrent pas de pic de ^{24}Na mais au contraire, une légère dépression. Or une phase de légère dépression apparaît également, de façon très précoce, au cours de la systole (avant le pic de ^{24}Na dans les tracés des différents auteurs ayant étudié le coeur de Batracien). Il est clair que cet accident de l'effluogramme peut être difficilement expliqué par un effet de compression tissulaire. Par ailleurs, **SJOSTRAND** a montré qu'une entrée de ^{24}Na se produisait en tout début de systole (parfois même avant la phase rapide de dépolarisation sur les préparations sinoatriales automatiques de grenouille). Il est donc possible que cette dépression soit le reflet de l'entrée soudaine de sodium qui intervient lors de la dépolarisation et qui prive, temporairement le milieu extracellulaire d'une partie du ^{24}Na qu'il contient.

Dans les chapîtres II et III, nous avons étudié les effets des ions H^+ et de l'ouabaïne sur l'activité mécanique et électrique des coeurs de rat et de cobaye, en liaison avec les mouvements des ions potassium et calcium.

Deux théories ont été proposées, entre les années 1948 et 1958, pour expliquer le rôle des ions dans la contraction cardiaque. L'une établit une corrélation entre la force contractile et le contenu en potassium des cellules myocardiques (la contraction étant d'autant plus forte que le contenu cellulaire en K^+ est plus faible jusqu'à un maximum) (HAJDU, 1953). L'autre attribue au calcium le rôle prépondérant dans les processus contractiles (WILBRANDT et KÖLLER, 1948 , LUTTGAU et NIEDERGERKE, 1958).

Depuis ces travaux, divers auteurs ont avancé de nombreux arguments en faveur de l'une ou l'autre de ces théories.

Nos résultats, concernant aussi bien les fuites cycliques de potassium que l'action des ions H^+ et de l'ouabaïne sur les mouvements de ^{42}K , vont dans le sens de la théorie de HAJDU. Nous avons signalé qu'en milieu normal, le coeur de rat développe une tension systolique supérieure à celle du coeur de cobaye ; la mise en évidence d'une fuite cyclique de ^{42}K chez le rat et son absence chez le cobaye, peuvent être à rapprocher de ce phénomène.

On doit également remarquer que, dans toutes nos expériences, les milieux exerçant une action inotrope positive provoquent une perte de potassium (plus nette chez le cobaye, moins marquée chez le rat). Les milieux acides, cardio-dépresseurs, provoquent au contraire, une entrée de potassium, encore que celle-ci soit transitoire. L'ensemble de ces résultats constitue un argument supplémentaire en faveur de cette théorie. Certains détails, cependant, conduisent à émettre des réserves quand à sa validité. Dans nos expériences concernant les milieux alcalins, nous avons choisi une valeur de pH qui provoque chez le rat et le cobaye, approximativement le même effet tonicardiaque ; or, on constate que chez le rat, la perte potassique est beaucoup moins visible que chez le cobaye. D'autre part, l'ouabaïne, si elle provoque un effet tonicardiaque, dans les deux à trois minutes qui suivent son adjonction au liquide de perfusion, n'entraîne une perte potassique qu'après un délai d'une dizaine de minutes. Il se pourrait que ce phénomène soit lié à un effet toxique des milieux étudiés. On note, en effet, que chez le cobaye la tendance à l'apparition d'extrasystoles est généralement accentuée par les milieux alcalins ou par l'ouabaïne et selon KAHN (1961), GRUPP et CHARLES (1964), une perte de potassium sous l'action des digitaliques, n'intervient qu'à la suite de l'administration de doses toxiques (les doses supposées "thérapeutiques" ne provoquant pas

de perte de potassium ou entraînant même parfois un gain). Il est possible que la dose (10^{-6} mole par litre) que nous avons employée exerce effectivement à la longue, un effet toxique se manifestant en particulier par l'apparition d'extrasystoles ou d'activité spontanée. Cependant, lorsque la préparation est le siège d'extrasystoles ou acquiert un rythme spontané avant l'action du milieu, on ne constate aucune variation de la charge potassique. Le milieu alcalin choisi (pH 9,2) pourrait lui-même être considéré comme toxique puisque l'effet inotrope maximum est atteint chez le rat vers pH 8 et qu'il diminue au delà ; cependant la fuite potassique sous l'influence de ce milieu demeure très faible, chez cette espèce. On peut encore noter que chez le cobaye, du fait du délai nécessaire à la charge, les courbes de décroissance ne s'accompagnent que rarement de manifestations d'activité spontanée (celle-ci apparaissant surtout, dans la première heure qui suit la dissection). Cependant, au cours de cette période tardive, les milieux alcalins exercent un effet tonicardiaque et provoquent une perte accrue de ^{42}K .

L'ensemble de ces remarques suggère que la théorie de HAJDU ne se trouve vérifiée qu'en première approximation. Il semble que la fuite de potassium soit un phénomène secondaire à l'augmentation de la force contractile. Cette opinion rejoint celle de GRUPP et CHARLES qui attribuent cette perte po-

tassique à des modifications des propriétés de la membrane secondaires à l'effet propre des digitaliques sur la contraction.

Cet effet secondaire pourrait intervenir suivant un mécanisme différent selon qu'il s'agit du milieu alcalin ou de l'ouabaine. Dans le premier cas, les variations de charge en ^{42}K sont à rapprocher des variations de l'activité électrique ; une augmentation de la perméabilité potassique, faible chez le rat, plus importante chez le cobaye, permet de rendre compte de l'ensemble des phénomènes observés. Dans le second cas, la corrélation entre l'évolution de l'activité électrique et les mouvements de potassium est beaucoup moins évidente. Il semble qu'un autre mécanisme intervienne alors : l'ouabaine pourrait freiner l'entrée de potassium en bloquant la pompe responsable de son transport actif (HAJDU, 1953 ; MULLER, 1965) la perméabilité potassique ne serait alors que peu modifiée (peut-être augmentée dans certains cas).

Nos expériences fournissent également un certain nombre d'arguments en faveur de la théorie de WILBRANDT (1948) et de LUTTGAU et NIEDERGERKE (1958). L'utilisation du ^{47}Ca nous a permis de suivre, de façon continue, les échanges de calcium sur une préparation in vivo et de mettre en évidence une différence d'action des milieux étudiés sur les préparations

de rat et de cobaye, différence dont nous avons déjà discuté.

L'action des milieux acides montre une corrélation entre l'évolution de l'activité électrique et les mouvements de calcium, corrélation nette chez le rat, moins nette chez le cobaye. La perturbation de l'activité électrique ne peut s'expliquer par une variation de la perméabilité potassique dans un sens ou dans l'autre, que si l'on envisage qu'elle augmente chez le rat et qu'elle diminue chez le cobaye. Ce fait est à rapprocher de l'action des milieux hypocalciques ou de celle du manganèse, inhibiteur du canal lent calcico-sodique (ROUGIER et coll. 1968). Le taux cellulaire en calcium pourrait être un des éléments du contrôle de P_K (BRADY, 1964 ; CORABOEUF et VASSORT, 1967 - 1968). Le rapprochement de l'action d'un excès d'ions H^+ de celle des ions Mn^{++} est un argument en faveur d'une diminution de perméabilité calcique ce qui peut se concevoir puisque la membrane cellulaire fixe moins de calcium en milieu acide qu'en milieu normal (CARVALHO et coll., 1963 ; KOKETSU et coll., 1964).

L'évolution de la contraction en milieu acide (diminution en deux temps de l'amplitude de la contraction, chez les deux espèces et apparition d'une contracture chez le cobaye) et en milieu alcalin ou sous l'action de l'ouabaïne (effet tonicardiaque associé à une effet tonotrope négatif chez le cobaye uniquement) est à rapprocher des **variations** de la

quantité de calcium échangeable dans la cellule. On pourrait penser que l'augmentation de radioactivité constatée lors de l'action des milieux tonicardiaques est due à l'effet plus ou moins toxique de ces milieux comme le suggèrent SEKUL et HOLLAND (1959), cependant nous n'avons pas noté l'existence d'un tel effet chez le rat et ne l'avons observé qu'exceptionnellement chez le cobaye (apparition d'extrasystoles ?). Il est à noter qu'une augmentation de la prise de ^{47}Ca ne traduit pas forcément une augmentation de la concentration calcique ; l'apparition d'un nouveau plateau d'équilibre stable est plutôt en faveur d'une augmentation de l'activité spécifique du calcium intracellulaire, augmentation déjà signalée par LÜLLMAN et HOLLAND, (1962) et par GROSSMAN et FURCHGOTT, (1964).

- R E S U M E -

Le but du présent travail a été d'étudier, d'une part le mouvement des ions potassium et sodium au cours du cycle cardiaque chez le rat et le cobaye, d'autre part l'influence des ions H^+ et de l'ouabaine sur le fonctionnement myocardique de ces deux espèces.

Les mouvements de ^{42}K au cours de la systole se sont révélés nettement différents chez les deux espèces : chez le rat, nous avons observé une fuite accrue de potassium radioactif dès le début de la phase de repolarisation ; un tel accroissement ne s'est jamais manifesté chez le cobaye. Chez les deux espèces, mais plus nettement chez le cobaye, l'efflux de ^{24}Na est légèrement diminué au début de la systole. Nous avons évalué l'**importance** de l'effet de compression tissulaire intervenant à chaque contraction et susceptible de provoquer une augmentation de radioactivité du perfusat, en marquant le milieu extracellulaire à l'aide de sulfate de sodium marqué au ^{35}S . Il est apparu que cet artéfact, dont l'existence a été confirmée mais dont l'importance est faible chez le Mammifère, ne permettait pas d'expliquer l'**amplitude** de la fuite de ^{42}K chez le rat et son absence chez le cobaye. Nous avons rapproché ces résultats des tracés électrophysiologiques unicellulaires enregistrés chez les deux espèces (P.A. rectangulaire chez le cobaye et

sigmoïde chez le rat) et avons expliqué la fuite accrue de potassium radioactif observée chez le rat par une réaugmentation précoce de la perméabilité potassique au cours de la systole, tandis que l'absence d'accroissement de radioactivité chez le cobaye (il pourrait s'agir, en fait, d'une diminution si l'on tient compte de l'effet de compression tissulaire matérialisé par l'efflux de ^{35}S) peut s'expliquer par un abaissement durable de gK tout au long du plateau.

L'évolution de la fuite de ^{24}Na pourrait traduire la brusque entrée de sodium qui se produit lors de la phase rapide de dépolarisation.

Les effets des ions H^+ se sont révélés assez différents chez les deux espèces : les milieux acides provoquent un affaiblissement de la contraction cardiaque accompagnée, uniquement chez le cobaye, de l'apparition d'une contracture. Ces mêmes milieux diminuent la durée du P.A. ventriculaire de rat en provoquant un affaissement du plateau et augmentent légèrement au contraire, la durée du P.A. de cobaye ; ils provoquent également un gain cellulaire transitoire de potassium et une perte de calcium, très peu visible chez le cobaye, mais particulièrement nette chez le rat.

Les milieux alcalins augmentent l'amplitude de la contraction en exerçant à la fois un effet inotrope positif et un effet tonotrope négatif chez le cobaye ; chez le rat, seul l'effet inotrope intervient. Ces milieux agissent dans le même sens sur l'activité électrique des deux espèces ; ils diminuent la durée des P.A. et accélèrent la repolarisation, mais la phénomène est beaucoup plus accusé chez le cobaye. Les milieux alcalins provoquent deux sortes d'accidents sur la charge de ^{42}K : si l'on se trouve loin du plateau de charge, la vitesse d'incorporation du potassium radioactif dans le myocarde augmente rapidement (le phénomène est nettement plus accusé chez le cobaye) ; si l'on se trouve au plateau de charge, on note, au contraire, une diminution de la radioactivité, le phénomène étant, là encore, plus net chez le cobaye que chez le rat . Lors de la décharge, on ne note pas de variation de la vitesse d'échange du ^{42}K chez le rat, tandis qu'on observe, chez le cobaye, une accélération de la perte de radioactivité.

L'interprétation de ces différents résultats fait intervenir une évolution différente des perméabilités membranaires, selon qu'on se trouve en milieu acide ou en milieu alcalin. Un excès d'ions H^+ affecterait surtout la perméabilité calcique, dans le sens d'une diminution ; un défaut de ces ions pourrait augmenter quelque peu P_{Ca} mais augmenterait surtout P_{K} . L'évolution des phénomènes mécanique et de la charge en ^{47}Ca nous ont amené à supposer que la pompe responsable de l'élimination du

du calcium intracellulaire est plus active chez le rat que chez le cobaye et qu'elle pourrait être, chez cette dernière espèce, plus "vulnérable".

Les effets de l'ouabaïne sont comparables à ceux des milieux alcalins en ce qui concerne l'évolution de la contraction et des mouvements des ions calcium. Cette substance provoque également une perte de potassium mais celle-ci ne paraît pas due à une augmentation de la perméabilité potassique. Les expériences d'électrophysiologie n'apportent, dans le cas de cette substance, que des éléments contradictoires (augmentation ou diminution de la durée du P.A.) qu'il est difficile de rapprocher des mouvements d'ions.

Il apparaît que la théorie de HAJDU qui explique une augmentation de la force contractile par une perte accrue de K^+ par la cellule doit être considérée avec réserve ; le phénomène responsable des variations de la contraction est bien plutôt l'augmentation de la teneur en Ca^{++} cellulaire, comme l'admettent à l'heure actuelle la plupart des auteurs. Les mouvements de potassium pourraient n'être qu'une conséquence des mouvements calciques ou n'avoir avec eux que des rapports indirects.

- B I B L I O G R A P H I E -

- ABRAMS, W.B., LEWIS, D.W. et BELLET, S. (1951)
Effects of acidosis and alkalosis on plasma potassium concentration and electrocardiogram of normal and potassium depleted dogs.
Amer. J. Med. Sci., 222, 506.
- ALLISTER, Mc. R.E., et NOBLE, D. (1966)
The time and voltage dependance of the slow outward current in cardiac Purkinje fibres.
J. Physiol., Lond., 186, 632.
- ANDRUS, E.C. et CARTER, E.P. (1922)
The effect upon the cold-blooded heart of changes in the ionic content of the perfusate.
Amer. J. Physiol., 59, 227.
- ANDRUS, COWLES et DRURY (1924)
Cit   par HERMANN, H. (1932)
- ARBORELIUS et ZOTTERMANN (1920)
Cit   par HERMANN, H. (1932)
- BARCLAY, J.A., HAMLEY, E.J. et HOUGHTON, Helga. (1959)
The inulin, sucrose, chloride and sodium space of the isolated perfused rat heart.
J. Physiol., Lond., 149, 15P.
- BERNSTEIN, J. (1902)
Untersuchungen zur Thermodynamik der bioelektrischen Str  me.
Pfl  g. Arch. ges Physiol., 92, 521.
- BERNSTEIN , J. (1912)
Elektrobiologie
Braunschweig.
- BOEHM, R. (1914)
Uber das Verhalten des isolierten Froschherzens bei reiner Salzdi  t.
Arch. Exper. Path. Pharmak., 75, 230.
- BOYLE, P.J. et CONWAY, E.J. (1941)
Potassium accumulation in muscle and associated changes.
J. Physiol., Lond., 100, 1.
- BRADY, A.J. (1964)
Excitation and excitation contraction coupling in cardiac muscle.
Ann. Rev. Physiol., 26, 341.

- BRADY, A.J. et WOODBURY, J.W. (1957)
Effects of sodium and potassium on repolarization in
Frog ventricular fibres.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 65, 687.
- BRADY, A.J. et WOODBURY, J.W. (1960)
The sodium-potassium hypothesis as the basis of elec-
trical activity in Frog ventricle.
J. Physiol., Lond., 154, 385.
- BROOKS, C. Mc. C., HOFFMAN, B.F., SUCKLING, E.E. et ORIAS, O.
(1955)
Excitability of the heart.
Grune et Stratton, N.Y. et Lond.
- BROWN, E.B., MILLER, F. (1952)
Tolerance of the Dog heart to carbon dioxide.
Amer. J. Physiol., 170, 550.
- BROWN, E.B. Jr. et MOWLEN, A. (1960)
Potassium loss from the heart during the immediate
posthypercapnic period.
Amer. J. Physiol., 198, 962.
- BURGEN, A.S.V. et TERROUX, K.G. (1953)
On the negative inotropic effect in the Cat's auricle.
J. Physiol., Lond., 120, 449.
- BURRIDGE, (1921)
Cit   par HERMANN, H. (1932)
- BURROWS, R. et LAMB, J.F. (1962)
Sodium and potassium fluxes in cells cultured from
chick embryo heart muscle.
J. Physiol., Lond., 162, 510.
- BUSQUET, (1922)
Cit   par HERMANN, H. (1932)
- BUSQUET et PACHON (1909)
Cit   par HERMANN, H. (1932)
- CAIN, D.F., INFANTE, A.A. et DAVIES, R.E. (1962)
Chemistry of muscle contraction. Adenosinetriphosphate
and phosphoryl creatine as energy supplies for single
contractions of working muscle.
Nature, Lond., 196, 214.

III

- CAIROLI, V., REILLY, J. et ROBERTS, J. (1961)
Effects of reserpine pretreatment on the positive inotropic action of ephedrine and ouabain.
Fed. Proc., 20, 122.
- CALHOUND, J.A. et HARRISON, T.R. (1931)
Studies in congestive heart **failure**: IX. The effect of digitalis on the potassium content of the cardiac muscle of Dogs.
J. Clin. Invest., 10, 139.
- CAMPBELL, J.M.H., DOUGLAS, C.G., HALDANE, J.S. et HOBSON, F.G. (1913)
The response of the respiratory centre to carbonic acid, oxygen and hydrogen ion concentration.
J. Physiol., Lond., 46, 301.
- CAMPION, D.S., CARTER, N.M., RECTOR, F.C. Jr. et SELDIN, D.W. (1965)
Intracellular distribution of ^{14}C DMO.
Chim. Res., 13, 76.
- CARMELIET, E. (1960)
L'influence de la concentration extracellulaire du K sur la perméabilité de la membrane des fibres de Purkinje de Mouton pour les ions ^{42}K .
Helv. physiol. pharmacol. Acta, 18, C15.
- CARMELIET, E. (1961)
Chloride and potassium permeability in cardiac Purkinje fibres.
Ed. Arscia, S.n., Bruxelles.
- CARMELIET, E. (1967)
Adrenaline effects on the plateau of the cardiac action potential.
Archives intern. de Physiol. et Biochimie, 75, 31.
- CARVALHO, SANUI et PACE (1963)
Ca and Mg binding properties of cell membrane materials.
J. Cellular. Comp. Physiol., 62, 311.
- CESSION - FOSSION, A. (1962)
L'ouabaine diminue la teneur en noradrénaline du myocarde.
C.R. Soc. Biol., 156, 1192.

- CHEVAL, J. (1966)
Changeur d'impédance à transistor à effet de champ.
Electronique et électromécanique appliquée à la
physiologie.
Bull. d'information technique CNRS, n°2, Mai.
- CLANCY, E.L. (1965)
The effects of changes in intracellular pH on intra-
cellular potassium in cardiac muscle.
Diss. University Microfilms Inc. Ann. Arbor Michigan.
- CLARK, A.J. (1913)
The action of ions and lipoids upon the Frog's heart.
J. Physiol., Lond., 47, 66.
- CLARK, A.J. (1915)
Proc. Roy. Soc. Med., 5, 1.
- CLARK, (1920)
Citée par HERMANN, H. (1932)
- COLE, K.S. et CURTIS, H.J. (1939)
Electric impedance of the squid giant axon during ac-
tivity.
J. Gen. Physiol., 22, 649.
- CONN, H.L. et ROBERSTON, J.S. (1955)
Kinetics of potassium transfert in the left ventricle
of the intact Dog.
Amer. J. Physiol., 181, 319.
- CORABOEUF, E. (1960)
Aspects cellulaires de l'électrogenèse cardiaque chez
les vertébrés.
J. Physiol., Paris, 52, 323.
- CORABOEUF, E. (1963)
" Le muscle cardiaque "
Chap. Extrait Physiol., CH. KAYSER, Flammarion.
- CORABOEUF, E. (1964)
Physiologie du muscle cardiaque.
PARIS, Ed. Med., Flammarion.
- CORABOEUF, E. (1967)
Resistance measurements by means of microelectrodes
in cardiac tissues.
LAVALLEE : Intracellular glass microelectrodes Galley 77.

- CORABOEUF, E., BOISTEL, J. et DISTEL, R. (1953)
Potentiels cellulaires des tissus conducteur et musculaire du coeur de Mammifères.
C.R. Soc. Biol., 167, 1757.
- CORABOEUF, E., BOISTEL, J. et DISTEL, R. (1955)
Les différentes modalités de l'activité électrique du tissu conducteur du coeur de Mammifères.
C.R. Soc. Biol., 149, 1138.
- CORABOEUF, E. et GARNIER, D. (1960)
Action de l'acétylcholine sur le coeur isolé de Cobaye soumis à des milieux privés de calcium et de magnésium.
C.R. Soc. Biol., 154, 1601.
- CORABOEUF, E., KAYSER, Ch. et GARGOUIL, Y.M. (1956 a)
Enregistrement parallèle de l'électrocardiogramme externe et de l'activité électrique d'une fibre myocardique unique chez trois Mammifères.
C.R. Acad. Sci., 243, 1444.
- CORABOEUF, E., KAYSER, Ch. et GARGOUIL, Y.M. (1956 b)
La repolarisation du myocarde au cours de l'hypothermie chez trois espèces de Mammifères : Cobaye, Spermophile et Rat blanc.
C.R. Acad. Sci., 243, 1673.
- CORABOEUF, E., de LOZE, C. et BOISTEL, J. (1953)
Action de la digitale sur les potentiels de membrane et d'action du tissu conducteur du coeur de Chien étudiée à l'aide de microélectrodes intracellulaires.
C.R. Soc. Biol., 147, 1169.
- CORABOEUF, E. et OTSUKA, M. (1956)
L'action des solutions hyposodiques sur les potentiels cellulaires de tissu cardiaque de Mammifères.
C.R. Acad. Sci., 243, 441.
- CORABOEUF, E. et VASSORT, G. (1967)
Effets de la tétródotoxine, du tétraéthylammonium et du manganèse sur l'activité du myocarde de Rat et de Cobaye.
C.R. Acad. Sci., 264, 1072.
- CORABOEUF, E. et VASSORT, G. (1968)
Effects of some inhibitors of ionic permeabilities on ventricular action potential and contraction of Rat and Guinea-Pig hearts.
J. Electrocardiology, 1, 1.

- CORABOEUF, E. et WEIDMANN, S. (1949 a)
Potentiel de repos et potentiel d'action du muscle cardiaque mesurés à l'aide d'électrodes intracellulaires.
C.R. Soc. Biol., 143, 1329.
- CORABOEUF, E. et WEIDMANN, S. (1949 b)
Potentiels d'action du muscle cardiaque obtenus à l'aide de microélectrodes intracellulaires. Présence d'une inversion de potentiel.
C.R. Soc. Biol., 143, 1360.
- CORABOEUF, E., ZACOUTO, F., GARGOUIL, Y.M. et LAPLAUD, J. (1958)
Mesure de la résistance membranaire du myocarde ventriculaire de Mammifères au cours de l'activité.
C.R. Acad. Sci., 246, 2934.
- DALE, D. et THACKER, C.R.A. (1914)
Hydrogen ion concentration limiting automaticity in different regions of the Frog's heart.
J. Physiol., Lond., 47, 493.
- DALY, I. de B. et CLARK, A.J. (1921)
The action of ions upon the Frog's heart.
J. Physiol., Lond., 54, 367.
- DANIELSON, B. (1964)
The distribution of some electrolytes in the heart studies on normal and vagus - stimulated hearts.
Acta Physiol. Scand., 62, 236.
- DANIELSON, B., DELAHAYES, J. et SJÖSTRAND, U. (1965)
Technical and practical aspects of spectrometry for determination of radioactive isotope in mixture.
Acta Soc. Med. Upsal., 71, 3.
- DANIELSON, B., ÖBRINK, K.J. et SJÖSTRAND, U. (1961)
Sodium and potassium efflux during the heart beat.
Abstr. Int. Biophysics Congr., Stockholm, 168.
- DANIELSON, B., ÖBRINK, K.J. et SJÖSTRAND, U. (1962)
Efflux of sodium and potassium from isolated Frog heart during the cardiac cycle.
Acta Soc. Med. Upsal., 65, 179.
- DANIELSON, B. et SJÖSTRAND, U. (1963)
A method for continuous monitoring of the rapid uptake of ions by biological tissues.
Acta Physiol. Scand., 59, 349.

- DARROW, D.C., SCHWARTZ, R., IANNUCI, J.F. et COVILLE, F. (1948)
The relation of serum bicarbonate concentration to muscle composition.
J. Clin. Investigation, 27, 198.
- DELAHAYES, J. et CORABOEUF, E. (1967)
Fuite de potassium au cours du cycle cardiaque de Mammifères.
C.R. Soc. Biol., 161, 3.
- DELEZE, J. (1959)
Perfusion of a strip of mammalian ventricle. Effects of K rich and Na deficient solutions on transmembrane potentials.
Circul. Res., 7, 461.
- DENOIT, F. et CORABOEUF, E. (1965)
Etude comparative de l'ultrastructure du myocarde chez le Rat et le Cobaye.
C.R. Soc. Biol., 159, n° 11, 2118.
- DOUGLAS, C.G. et HARVARD, R.E. (1932)
The change in the CO₂ pressure and hydrogen ion concentration of the arterial blood of Man which are associated with hypernœa due to CO₂.
J. Physiol., Lond., 74, 471.
- DOWAL Mc. R.J.S. (1956)
The control of the circulation of the blood.
2 vol. 900 p., Londres, Dawson Ed.
- DOWAL Mc. R.J.S., MUNRO, A.F. et ZAYAT, A.F. (1955)
Sodium and cardiac muscle.
J. Physiol., Lond., 130, 615.
- DRAPER, M.H. et WEIDMANN, S. (1951)
Cardiac resting and action potentials recorded with an intracellular electrode.
J. Physiol., Lond., 115, 74.
- DRURY, ANDRUS (1924)
Cité par HERMANN, H. (1932)
- DÜDEL, J., PEPPER, K. et TRAUTWEIN, W. (1966)
The contribution of Ca⁺⁺ ions to the current voltage relation in cardiac muscle (Purkinje fibres).
Pflüg. Arch. ges. Physiol., 288, 262.

- DUDEL, J. et TRAUTWEIN, W. (1958)
Elektrophysiologische Messungen zur Strophanthtin wirkung am Herzmuskel.
Arch. Exptl. Path. Pharmacol., 232, 393.
- DUNHAM, E. et GLYNN, I.M. (1961)
Adenosinetriphosphatase activity and the active movements of alkali metal ions.
J. Physiol., Lond., 156, 274.
- EBASHI, S. (1961)
Calcium binding activity of vesicular relaxing factor.
J. Biochem., Tokio, 50, 236.
- EBASHI, S. (1964)
Réunion internationale de biophysique.
IOPAB, Paris - Orsay, I, B III, 9.
- ELROY, Mc. W.T. Jr., GERDES, A.J. et BROWN, E.B. Jr. (1958)
Effects of CO₂, bicarbonate and pH on the performance of isolated perfused Guinea-Pig hearts.
Amer. J. Physiol., 195, n° 2, 412.
- FARAH, A. et WITT, P.N. (1961)
Cardiac glycosides and calcium.
First international pharmacological meeting, 3, 137.
- FENN, W.O. et COBB, M. Doris (1934)
The potassium equilibrium in muscle.
J. gen. Physiol., 17, 629.
- FINGL, E., WOODBURY, L.A. et HECHT, H.H. (1951)
Effects of innervation and drugs upon direct membrane potentials of embryonic chick myocardium.
J. Pharmacol., 104, 103.
- FORSSMANN, W.G. et GIRARDIER, L. (1966)
Nouvelles données sur la structure du reticulum sarcoplasmique du myocarde de Rat et leurs implications fonctionnelles.
J. Physiol., Paris, 58; 223.
- FORSSMANN, W.G. et GIRARDIER, L. (1966)
Untersuchungen zur Ultrastruktur des Rattenherzmuskels mit besonderer Berücksichtigung des sarcoplasmatischen Reticulums.
Zeitsch. für Zell., 72, 249.

FRANKENHAUSER, B. et HODGKIN, A.L. (1957)

The action of calcium on the electrical properties of squid axon.

J. Physiol., Lond., 137, 218.

FRIEDMAN, M., SAINT-GEORGE, S., BINE, R., BYERS, S.O. et BLAND, C. (1952)

Renal excretion of digitoxin in acute and chronic cardiac patient.

Circulation, 6, 853.

GARB, S. (1951)

The effects of potassium, ammonium, calcium, strontium and magnesium on the electrocardiogram and myogram of mammalian heart muscle.

J. Pharmacol. and Exper. Therap., 101, 317.

GARCIA RAMOS, J. et ROSENBLUETH, A. (1947)

Los efectos de la Acetilcolina y del ion potasio sobre el musculo auricular del Mamifero.

Arch. del Inst. Cardiol., Mexico, 17, 384.

GARGOUIL, Y.M. (1958)

Relation entre l'activité électrique cellulaire et globale du coeur et certains aspects de son métabolisme. Thèse Sciences, Poitiers.

GARGOUIL, Y.M., TRICOCHÉ, R. et LAPLAUD, J. (1960)

Action de l'acétylcholine sur l'activité électrique et mécanique ventriculaire du coeur de Rat en hypothermie.

C.R. Soc. Biol., 154, 1061.

GARNIER, D., GARGOUIL, Y.M. et CORABOEUF, E. (1965)

Flux de ^{42}K au niveau du coeur isolé perfusé de Rat soumis à un milieu sans calcium ni magnésium.

J. Physiol., Paris, 57, 613.

GASKELL, W.H. (1887)

On the action of muscarin upon the heart and the electrical changes in the non beating cardiac muscle brought about by stimulation of the inhibitory and augmentor nerves.

J. Physiol., Lond., 8, 404.

GERTLER, M.M., HOFF, A.E. et HUMM, D.G. (1946)

The acid tolerance of the Dog heart.

Amer. J. Physiol., 146, 478.

- GILBERT, D.L. (1961)
The effect of pH on muscle calcium and magnesium.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 106, 550.
- GIROUX, J. et BEAULATON, I.S. (1961)
Séance du 19 Décembre,
Société de pharmacie, Montpellier, 206.
- GOLDMAN, D.E. (1943)
Potential impedance and rectification in membranes.
J. Gen. Physiol., 27, 37.
- GOVIER, W.C. et HOLLAND, W.C.
The relationship between atrial contractions and the
effect of ouabain on contractile strength and calcium
exchange in Rabbit atria.
J. Pharmacol. & Exper. Therap., 148, 284.
- GRAHAM, J. et GERARD, R.W. (1946)
Membrane potentials and excitation of impaled single
muscle fibres.
J. Cell. Comp. Physiol., 28, 99.
- GREENE, Ch. W. (1898)
Amer. J. Physiol., 99, II.
- GREENE, (1899)
Citée par HERMANN, H. (1932)
- GREMELS, H., STARLING, E.H. (1926)
Influence of hydrogen ion concentration and of anoxaemia upon the heart volume.
J. Physiol., Lond., 61, 297.
- GROSS, (1903)
Citée par HERMANN, H. (1932)
- GROSSMANN, A et FURCHGOTT, R.F. (1964 a)
The effects of external calcium concentration on the
distribution and exchange of calcium in resting and
beating Guinea-Pig auricles.
J. Pharmacol. & Exper. Therap., 143, 107.
- GROSSMANN, A. et FURCHGOTT, R.F. (1964 b)
The effects of frequency of stimulation and calcium
concentrations on ⁴⁵Ca exchange and contractility on
the isolated Guinea-Pig auricle.
J. Pharmacol. & Exper. Therap., 143, 120.

- GROSMANN, A. et FURCHGOTT, R.F. (1964)
The effect of various drugs on calcium exchange in the isolated Guinea-Pig left auricle.
J. Pharmacol. & Exper. Therap., 145, 162.
- GRUPP, G. (1963)
Potassium exchange in the Dog heart in situ.
Circul. Res., 13, 279.
- GRUPP, G. et CHARLES, A. (1964)
Effect of ouabaïn 3Acetyl Strophanthidine on potassium exchange in the Dog heart in situ.
J. Pharmacol. & Exper. Therap., 143, 356.
- GRUPP, G., ACHESON, G.H. et CHARLES, A. (1967)
Heart rate and paired ventricular stimulation = effect on contractile force and K^+ exchange.
Amer. J. Physiol., 212, 607.
- GUILBAULT, P. (1966)
Action des ions sur l'activité électrique et l'activité mécanique du coeur de Mammifères.
Thèse Sciences, Orsay.
- GUILBAULT, P. et CORABOEUF, E. (1962)
Comparaison des sensibilités aux ions du myocarde de Rat et de Cobaye.
87ème Congrès des Sociétés Savantes, p. 1285.
- GUTTMANN, (1866)
Cité par HERMANN, H. (1932)
- HAAS, H.G., GLITSCH, H.G. et TRAUTWEIN, W. (1963)
Natrium-Fluxe am Vorhof des Froschherzens.
Pflüg. Arch. ges. Physiol., 277, 36.
- HAGIWARA, S. et NAKAJIMA, S. (1966)
Differences in Na and Ca spikes as examined by application of tetrodotoxin, procaine and manganese ions.
J. gen. Physiol., 49, 793.
- HAJDU, S. (1953)
Mechanism of the staircase and contracture in ventricular muscle.
Amer. J. Physiol., 174, 371.
- HAJDU, S. et LEONARD, E. (1959)
The cellular basis of cardiac glycoside action.
Pharmacol. Rev., 11, 173.

- HAJDU, S. et SZENT GYÖRGYI, A. (1952)
Action of digitalis glucosides on isolated Frog heart.
Amer. J. Physiol., 168, 171.
- HARRIS, E.J. (1953)
The exchange of Frog muscle potassium.
J. Physiol., Lond., 120, 246.
- HARRIS, E.J. (1957)
Permeation and diffusion of K ions in Frog muscle.
J. gen. Physiol., 41, 169.
- HARRIS, A.S. et MADJEREK, Z. (1948)
Effect of added calcium upon the intact, blood circulated Turtle heart.
Amer. J. Physiol., 153, 402.
- HARVEY, S.C. et DANIEL, E.E. (1952)
Possible interrelationship of digitoxin and calcium studied with radiocalcium on the isolated Guinea-Pig heart.
J. Pharmacol. & Exper. Therap., 106, 394.
- HASSELBACH, W. (1964)
Ca⁺⁺ uptake by fragments of the sarcoplasmic reticulum and its dependence on ATP splitting.
IOPAB, Paris - Orsay, I, BIII, 8
- HASSELBACH, K.A. et LUNDGAARD, C. (1912)
Elektrometrische Reaktions Bestimmung des Blutes bei Körper temperatur.
Biochem. Z, 38, 77.
- HAZARD, R. (1959)
Précis de thérapeutique et de pharmacologie.
Masson, p 1498.
- HECHT et HUTTER, O.F. (1964)
Action of pH on cardiac Purkinje fibres.
Electrophysiology of the heart (Taccardi and Marchetti)
p. 105.
- HERING, (1915)
Cité par HERMANN, H. (1932)
- HERMANN, H. (1932)
Le coeur.
in ROGER et BINET, Traité Physiol. norm. path., Paris,
6, 19, Masson et Cie, éd.

- HERNIO, U.P. et SARIS, N.E. (1967)
 Mechanism of calcium and adenosine triphosphate induced
 pH changes in sarcotubular membrane fractions from
 Rabbit squeletal muscle.
 Acta Physiol. Scand., 69, 295.
- HODGKIN, A.L. et HUXLEY, A.F. (1939)
 Action potentials recorded from inside a nerve fibre.
 Nature, Lond., 144, 710.
- HODGKIN, A.L. et HUXLEY, A.F. (1952 a)
 Currents carried by sodium and potassium ions through
 the membrane of the giant axon of Loligo.
 J. Physiol., Lond., 116, 449.
- HODGKIN, A.L. et HUXLEY, A.F. (1952 b)
 The components of membrane conductance in the giant
 axon of Loligo.
 J. Physiol., Lond., 116, 473.
- HODGKIN, A.L. et HUXLEY, A.F. (1952 c)
 The dual effect of membrane potential on sodium conduc-
 tance in the giant axon of Loligo.
 J. Physiol., Lond., 116, 497.
- HODGKIN, A.L. et HUXLEY, A.F. (1952 d)
 A quantitative description of membrane current and its
 application to conduction and excitation in nerve.
 J. Physiol., Lond., 117, 500.
- HODGKIN, A.L. et HOROWICZ, P. (1959)
 Movements of Na and K in single muscle fibres.
 J. Physiol., Lond., 145, 405.
- HODGKIN, A.L. et KATZ, B. (1949)
 The effect of sodium on the electrical activity of the
 giant axon of the squid.
 J. Physiol., Lond., 108, 37.
- HOFFMANN, B.F. et SINGER, D.H. (1964)
 Les effets de la digitale sur l'activité électrique de
 la fibre myocardique.
 Acquisitions nouvelles en pathologie cardio-vasculaire,
7, 249.
- HOFFMANN, B.F. et SUCKLING, E.E. (1956)
 Effect of several cations on transmembrane potentials
 of cardiac muscle.
 Amer. J. Physiol., 186, 317.

- HOLLAND, W.C. (1964)
 Ion distribution and myocardial metabolism as affected
 by cardiac glycosides.
 Circul. Res., 15, 85.
- HUTTER, O.F. et NOBLE, D. (1960)
 Rectifying properties of cardiac muscle.
 Nature, Lond., 188, 495.
- HUTTER, O.F. et WARNER, (1967)
 The effect of the pH on the ^{36}Cl efflux from Frog skeletal muscle.
 J. Physiol., Lond., 189, 427.
- HUTTER, O.F. et WARNER, (1967)
 The pH sensitivity of the chloride conductance of Frog skeletal muscle.
 J. Physiol., Lond., 189, 403.
- INFANTE, A.A. et DAVIES, R.E. (1962)
 Adenosinetriphosphate breakdown during a single isotonic twitch of Frog sartorius muscle.
 Biochem. Biophys. Res. Commun, 9, 410.
- IZQUIERDO, J.J. (1930)
 The influence of excision and treatment with saline on the pacemaker of the Frog's heart.
 J. Physiol., Lond., 68, 363.
- JERUSALEM, E. et STARLING, E.H. (1910)
 Cité par HERMANN, H. (1932)
- JOHNSON, (1924)
 Cité par HERMANN, H. (1932)
- JOHNSON, J.A. (1955)
 Kinetics of release of radioactive sodium, sulfate and sucrose from Frog sartorius muscle.
 Amer. J. Physiol., 181, 263.
- JOHNSON, J.A. (1957)
 Sodium exchange in the Frog heart ventricle.
 Amer. J. Physiol., 191, 487.
- JOHNSON, J.A. et HUMPHREY, E.W. (1960)
 Potassium flux in the isolated perfused Rabbit heart.
 Amer. J. Physiol., 198, 1217.

- KAHN, J.B. Jr. (1961)
Cardiac glycosides and ion transport.
Proceeding of the first international pharmacological
meeting, 3, 111.
- KASSELBAUM, D.G. (1963)
Electrophysiological effects of strophanthin in the heart.
J. Pharmacol., 140, 329.
- KEATING, R.E., WEICHSELBAUM, T.E., ALANIS, M., MARGRAF, H.W. et
ELMAN, R. (1953)
The movement of potassium during experimental acidosis
and alkalosis in the nephrectomized Dog.
Surg. Gynec. et Obstet., 96, 323.
- KEYNES, R.D. (1951)
The ionic movements during nervous activity.
J. Physiol., Lond., 114, 119.
- KEYNES, R.D. et LEWIS, P.R. (1951)
The sodium and potassium content of cephalopod nerve
fibres.
J. Physiol., Lond., 114, 151.
- KIMIZUKA et KOKETSU, (1962)
Binding of Ca ion to lecithins film.
Nature, 196, 995.
- KLEIN, R.L. et HOLLAND, W.C. (1959)
Transmembrane potentials and fluxes in isolated Rabbit
atria.
Amer. J. Physiol., 196, 1292.
- KOHM et PICK, (1920)
Cit   par HERMANN, H. (1932)
- KOKETSU, K., KITAMURA, R. et TANAKA, R. (1964)
Binding of calcium ions to cell membrane isolated from
Bullfrog skeletal muscle.
Amer. J. Physiol., 207, 509.
- KONSCHEGG, A. Von. (1913)
  ber Beziehungen zwischen Herzmittel-und physiologischer
Kationenwirkung.
Arch. exper. Path. Pharmak., 71, 251.

KRUTA, V. (1938)

Effets des variations du calcium sur la contraction du myocarde étudiée en fonction du rythme et de la température.

C.R. Soc. Biol., Paris, 124, 791.

KRUTA, V. et STEJSKALOVA, J. (1960)

Allure de la contractilité et fréquence optimale du myocarde auriculaire chez quelques Mammifères.

Arch. int. Physiol., 68, 152.

KUTSCHA, P., PAUSCHINGER - BRECHT, K. (1964)

Der Einfluss der H-Ionen auf Elektrolytgehalt Membranpotential und Kontraktion, tonischer und phasischer Skelettmuskeln.

Plüg. Arch. ges. Physiol., 280, 1.

LADE, R.I. et BROWN, E.B. Jr. (1963)

Movement of potassium between muscle and blood in response to respiratory acidosis.

Amer. J. Physiol., 204, 761.

LAMB, J.F. et GUIGAN, Mc. J.A.S. (1965)

Potassium fluxes in quiescent and beating Frog ventricle.

Nature, 205, 1125.

LAMB, J.F. et GUIGAN, Mc. J.A.S. (1966)

Potassium efflux from Frog during the action potential.

J. Physiol., Lond., 185, 32P

LAMB, J.F. et GUIGAN, Mc. J.A.S. (1968)

The efflux of potassium, sodium, chloride, calcium and sulfate ions and of sorbitol and glycerol during the cardiac cycle in Frog's ventricle.

J. Physiol., Lond., 195, 283.

LAMBOTTE, L. (1968)

La régulation du potassium hépatique.

Thèse Ed. Arscia., Bruxelles.

LANGENDORFF, O. (1900)

Cité par HERMANN, H. (1932)

LANGENDORFF, O. (1903)

Cité par HERMANN, H. (1932)

- LANGER, G.A. (1965)
 Calcium exchange in Dog ventricular muscle . Relation to frequency of contraction and maintenance of contractility.
 Circul. Res., 17, 78.
- LEE, K.S. (1961)
 Effet of ouabaïn on glycerol extracted fibres from heart containing a "relaxing factor".
 J. Pharmacol. & Exper. Therap., 132, 149.
- LEE, K.S. (1965)
 Effect of electrical stimulation on uptake and release of calcium by the endoplasmic reticulum.
 Nature, Lond., 207, 85.
- LEE, K.S., LADINSKY, H., CHOI, S.J. et KASUYA, Y. (1966)
 Studies on the in vitro interaction of electrical stimulation and Ca^{++} movement in sarcoplasmic reticulum.
 J. gen. Physiol., 49, 689.
- LEE, K.S., YU, D.H. et STRUTHERS, J.J. (1965)
 A study of the effect of cardiac glycosides on the syneresis of myofibrils in the presence of relaxing factor.
 J. Pharmacol. & Exper. Therap. , 148, 227.
- LEIBMAN, J. et EDELMAN, I.S. (1959)
 Interrelations of plasma potassium concentration, plasma sodium concentration, arterial pH and total exchangeable potassium.
 J. Clin. Invest, 38, 2176.
- LENDLE, L. (1935)
 Digitalis Körper und verwandte herzwirksame Glykoside (digitaloïde).
 Hefpters Handbuch der Experimentellen Pharmakologie Ergänzungswerk . 1. Springer-Verlag, Berlin Göttingen, Heidelberg, 1, 11.
- LEPESCHKIN, E., SURAWICZ, B., HERRLICH, H.C. et HOFFMAN, B.F. (1957)
 Correlation between the electrocardiogram and the transmembrane action potential in potassium and calcium deficiency of the mammalian heart.
 Circulation, 16, 906.

- LIBBRECHT, (1920)
Cité par HERMANN, H. (1932)
- LINGLE, D.J. (1900)
Amer. J. Physiol., 4, 265.
- LOEWI, O. (1917)
Über den Zusammenhang zwischen Digitalis und Kalzium-
wirkung.
Arch. exp. Path. Pharmac., 82, 131.
- LORBER, V., WALKER, J.L. Jr., GREENE, E.A., MINARIK, M.H. et
PAK, M.J. (1962)
Phasic efflux of potassium from Frog ventricle.
Amer. J. Physiol., 203, 253.
- LORKOVIC, H. (1966)
Influence of changes pH on the mechanical activity of
cardiac muscle.
Circul. Res., 19, 711.
- LORKOVIC, H. (1967)
The effect of pH on the mechanical activity of the
Frog-~~Too~~ muscle.
J. gen. Physiol., 50, n°4, 863.
- LOUBATIERES, A. (1951)
Méthodes d'étude et pharmacodynamie des substances
cardiotoniques.
J. Physiol., Paris, 43, 517.
- LUISADA, A.A. et DIAMOND, I. (1955)
Action of cardiac glycosides on diastolic and resting
length of cardiac strips.
Amer. J. Physiol., 181, 347.
- LULLMANN, H. et HOLLAND, W. (1962)
Influence of ouabaïn on an exchangeable calcium fraction,
contractile force and resting tension of Guinea-Pig atria.
J. Pharmacol. & Exper. Therap., 137, 186.
- LUTTGAU, H.C. et NIEDERGERKE, R. (1958)
The antagonism between Ca and Na ions on the Frog's
heart.
J. Physiol., Lond., 143, 486.

MARKWALDER, J. et STARLING, E.H. (1913)

A note on some factors which determine the blood flow through the coronary circulation.

J. Physiol., Lond., 47, 275.

MATSUMURA, M. et TAKAORI, S. (1959)

The effects of drugs on the cardiac membrane potentials in the Rabbit. I. Ventricular muscle fibres.

Jap. J. Pharmacol., 8, 134.

MERUNOWICZ, (1875.)

Cité par HERMANN, H. (1932)

MINES, G.R. (1913)

On fonctionnal analysis by the action of electrolyte.

J. Physiol., Lond., 46, 188.

MITTELMAN, A. et ULTMAN, J.E. (1962)

Etude expérimentale de l'acidose transfusionnelle.

Nouvelle Rev. française d'Hématol., 2, 182.

MONNIER, A.M. et DUBUISSON, M. (1934)

L'action des nerfs extrinsèques du coeur, considérée comme phénomène de subordination. Etude des variations de polarisation du myocarde sous l'action du vague (effet Gaskell) I et II.

Arch. int. Physiol., 38, 180.

MORAN, N.C., MOORE, J.I., HOLCOMB, A.K. et MUSHET, C. (1962)

Antagonism of adrenergically induced cardiac arrhythmias by dichloroisoproterenol.

J. Pharmacol., 136, 327.

MOULIN, M. et WILBRANDT, W. (1955)

Die Wirkung von Kalium und Calcium auf das Treppenphänomen am Froschherzen.

Experientia, 11, 72.

MULLER, P. (1963)

Kalium und Digitalistoxizität.

Cardiologia, 42, 176.

MULLER, P. (1965)

Ouabain effects on cardiac contraction; action potential and cellular potassium.

Circul. Res., vol.17, n°1, p. 46.

- NAHAS, G.G. et LIGOU, J.C. (1959)
Etude expérimentale du tamponnement de l'acidose aiguë
par le THAM.
Presse médicale, 67, 1735.
- NAYLER, W.G. (1967)
Calcium exchange in cardiac muscle. A basic mechanism
of drug action.
Amer. Heart. J., 73, 379.
- NIEDERGERKE, R. (1955)
Local muscular shortening by intracellularly applied
calcium.
J. Physiol., Lond., 128, 12P.
- NIEDERGERKE, R. (1956)
The potassium chloride contracture of the heart and
its modification by calcium.
J. Physiol., Lond., 134, 584.
- NIEDERGERKE, R. (1959)
Calcium and the activation of contraction.
Experientia, 15, 128.
- NIEDERGERKE, R. (1963 a)
Movements of Ca in Frog heart ventricles at rest and
during contracture.
J. Physiol., Lond., 167, 515.
- NIEDERGERKE, R. (1963 b)
Movements of Ca in beating ventricles of the Frog.
J. Physiol., Lond., 167, 551.
- NIEDERGERKE, R. et HARRIS, E.J. (1957)
Accumulation of calcium (or strontium) under condi-
tions of increasing contractility.
Nature, 179, 1068.
- NIEDERGERKE, R. et ORKAND, R.K. (1966 a)
The dual effect of calcium on the action potential of
the Frog's heart.
J. Physiol., Lond., 184, 291.
- NIEDERGERKE, R. et ORKAND, R.K. (1966 b)
The dependence of the action potential of the Frog's
heart on the external and intracellular sodium concen-
tration.
J. Physiol., Lond., 184, 312.

NOBLE, D. (1960)

Cardiac action and pacemaker potentials based on the Hodgkin-Huxley equations.
Nature, Lond., 188, 495.

NOBLE, D. (1962)

A modification of the Hodgkin-Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pacemaker potentials.
J. Physiol., Lond., 160, 317.

PAK, M.J., WALKER, J.L., GREENE, E.A., LOH, C.K. et LORBER, V.
(1966)

Measurement of tracer efflux during cardiac cycle.
Amer. J. Physiol., 211, 1455.

PATTERSON, S.W. (1914)

The antagonism ~~action~~ of carbon dioxide and adrenalin on the heart.

Proc. Roy. Soc. Biol., 88, 371.

PLANT, O.H. (1914)

A note of the efficiency of the Knowlton-starting isolated heart-lung preparation for testing the cardiac action of drugs.

J. Pharmacol. & Exper. Therap., 5, 603.

PODOLSKI, R.J. et CONSTANTIN, L.L. (1964)

Regulation by calcium of the contraction and relaxation in muscle fibres.

Fed. Proc., 23, 933.

RAYNER, B. et WEATHERALL, M. (1959)

Acetylcholine and potassium movements in Rabbit auricles.
J. Physiol., Lond., 146, 392.

REITER, M. (1958)

Die Beeinflussung des Kationentransportes im Herzmuskel durch Calcium und Strophanthin in Beziehung zur inotropen Wirkung.

Pflüg. Arch. ges. Physiol., 267, 158.

REUTER, H. Von. (1966)

Strom-Spannungsbeziehungen von Purkinje-Fasern bei verschiedenen extracellulären Calcium-Konzentrationen und unter Adrenalineinwirkung.

- REUTER, H. (1967)
The dependance of slow inward current in Purkinje fibres on the extracellular calcium-concentration.
J. Physiol., Lond., 192, 479.
- REVIAL, F., DEPIN, J.C., WALDEN, M., GARNIER, D. et GARGOUIL, Y.M. (1965)
Application de la technique de perfusion à débit constant à l'étude des flux de ^{42}K au niveau du coeur isolé de Rat.
C.R. Soc. Biol., 159, 2009.
- RINGER, S. (1883)
A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart.
J. Physiol., Lond., 4, 29.
- ROBERSTON, J.S. (1957)
Theory and use of tracers in determining transfer rates in biological systems.
Physiol. Rev., 37, 133.
- ROGERS, T.A. (1957)
Tissue buffering in Rat diaphragm.
Amer. J. Physiol., 191, 363.
- ROTHBERGER, C.J. et WINTERBERGER, H. (1911)
Über die experimentelle Erzeugung extrasystolischer ventrikulärer Takykardie durch Accelerausreizung (Ein Beitrag zur Herzwirkung von Baryum und Calcium).
Arch. ges. Physiol., 142, 461.
- ROUGIER, O., VASSORT, G., GARNIER, D., GARGOUIL, Y.M. et CORABOEUF E. (1968)
Données nouvelles concernant le rôle des ions Na^+ et Ca^{++} sur les propriétés électrophysiologiques des membranes cardiaques ; existence d'un canal lent.
C.R. Acad. Sci., Paris, 266, 802.
- RANDSOM, F. (1917)
J. Physiol., Lond., 51, 176.
- RUSCH, (1878)
Cité par HERMANN, H. (1932)
- SAKAI, (1914)
Cité par HERMANN, H. (1932)

XXIII

- SAMOJLOFF, A. (1914)
Die Vagus und Muskarin wirkung auf die Stromkurve des
Froschherzens.
Pflüg. Arch. ges. Physiol., 155, 471.
- SANDOW, A. (1964)
Physical and chemical basis of muscular contraction.
J. Pros. Dent., 14, 907.
- SANDOW, A. (1965)
Excitation-contraction coupling in squeletal muscle.
Pharmacol. Rev., 17, 265.
- SANYAL, P.N. et SAUNDERS, P.R. (1957)
Action of ouabain upon normal and hypodynamic myocar-
dium.
Proc. Soc. Exp. Biol., N.Y., 95, 156.
- SARNOFF, S.J., GILMORE, J.P., DONALD, Mc. R.H. Jr., DAGGETT, W.M.
WEISFELDT, M.L. et MANSFIELD, P.B. (1966 a)
Relationship between myocardial K⁺ balance, O₂ consump-
tion et contractility.
Amer. J. Physiol., 211, 361.
- SARNOFF, S.J., GILMORE, J.P., DONALD, Mc. R.H. Jr., DAGGETT, W.M.
WEISFELDT, M.L. et MANSFIELD, P.B. (1966 b)
Myocardial dynamics contractility , O₂ sonsumption and
K⁺ balance during paired stimulation.
Amer. J. Physiol., 211, 376.
- SCHREIBER, S.S. (1956)
Potassium and sodium exchange in working Frog heart.
Effects of overwork, external concentrations of potas-
sium and ouabain.
Amer. J. Physiol., 185, 337.
- SCHWARTZ, W.B., JENSON, R.L. et RELMAN, A.S. (1954)
Disposition of acid administered to sodium-depleted
subjects. Renal response and role of whole body
buffers.
J. Clin. Invest., 33, 587.
- SCHUTZ, E. (1958)
Physiologie des Herzens.
Berlin.

- SCHUTZ, E. (1936)
 Elektrophysiologie des Herzens bei einphasischer
 Ableitung.
 Ergebn. Physiol., 38, 493.
- SEKUL, A.A. et HOLLAND, W.C. (1959)
 Cl^{36} and Ca^{45} exchange in atrial fibrillation.
 Amer. J. Physiol., 185, 337.
- SHANES, A.M. (1958)
 Electrochemical aspects of physiological and pharmaco-
 logical action in excitable cell. Part II : the action
 potential and excitation.
 Pharmacol. Rev., 10, 165.
- SHEATZ, G.C. et WILDE, W.S. (1950)
 Transcapillary exchange rate and volume of distribution
 of sulphate and sodium as indicated by S^{35}O_4 and Na^{24}
 in the Rat.
 Amer. J. Physiol., 162, 687.
- SINGER, R.B., CLARK, J.K., BARKER, E.S., CROSLEY, A.P. Jr. et
 ELKINTON, J.R. (1955)
 Acute effects in man of rapid intravenous infusion of
 hypertonic sodium bicarbonate solution ; changes in
 acid-base balance and distribution of excess buffer base.
 Medicine, 34, 51.
- SJÖSTRAND, U. (1962)
 Relations between sodium and potassium kinetics and
 the heart beat.
 Abstr. 22nd Int. Physiol. Congr., II, 97.
- SJÖSTRAND, U. (1963)
 Ionic fluxes during various phases of the heart cycle.
 Proceed. Int. Symp. Electrophysiol. Heart, Milan.
- SJÖSTRAND, U. (1964)
 Analysis of ionic tracer movements during single heart
 cycles.
 Acta Physiol. Scand., Vol. 61, supp. 227.
- SKOU, J.C. (1957)
 The influence of some cations on adenosine triphosphate
 from peripheral nerves.
 Biochem. Biophys. Acta, 83, 394.

- SKOU, J.C. (1964)
 Enzymatic aspects of active linked transport of Na^+ and K^+ through the cell membrane.
 Progress Biophysics Med. Biol., 14, 131.
- SLATER, E.C. et CLELAND, K.W. (1953)
 The effect of calcium on the respiratory and phasphorylative activities of heart muscles sarcosomes.
 Biochem. J., 55, 566.
- SPACH, C. (1965)
 Dosage de l'inuline. Application à la mesure de l'espace inuline du Rat et à celle du coeur de Rat in vivo.
 Arch. des Sciences physiologiques, 19, n°4, 359.
- SPYROPOULOS, C.S. et TASAKI, L. (1961)
 Fractionation of tracer effluxes during action potential.
 Science, 133, 2064.
- STIENON, (1878)
 Cité par HERMANN, H. (1932)
- STRAUB, W. (1924)
 Die digitalis gruppe.
 In Heffters Hanbuch der experimentellen Pharmakologie.
 Berlin, Springer ed., 2, 1355.
- SWAN, R.C. et PITTS, R.F. (1955)
 Neutralization of infused acid by nephrectomized Dogs.
 J. Clin. Invest., 34, 205.
- TANZ, R.D. (1964)
 The action of ouabaïn on cardiac muscle treated with reserpine and dichloroisoproterenol.
 J. Pharmacol., 144, 205.
- TASAKI, I. (1963)
 Permeability of squid axon membrane to various ions.
 J. gen. Physiol., 46, 755.
- TASAKI, I., TEORELL, T. et SPYROPOULOS, C.S. (1961)
 Movement of radioactive tracers across squid axon membrane.
 Amer. J. Physiol., 200, 11.
- TEORELL, T. (1959)
 Electrokinetic membrane processes in relation to properties of excitable tissues. I. Experiments on oscillatory transport phenomena in artificial membrane.
 J. gen. Physiol., 42, 831.

- TEORELL, T. (1968)
Parametric ionic pumping in a metastable wet artificial membrane system.
In press.
- THOMAS, L. Jr., JOLLEY, W.B., GRECHMAN, R. (1958)
Effect of potassium lack ouabain on calcium ⁴⁵ uptake in Frog's heart.
Fed. Proc., 17, 162.
- TOBIN, B. Richard, (1956)
Plasma, extracellular and muscle electrolyte responses to acute metabolic acidosis.
Amer. J. Physiol., 186, 131.
- TOBIN, B. Richard, (1958)
Varying role of extracellular electrolytes in metabolic acidosis and alkalosis.
Amer. J. Physiol., 195, 685.
- THROWER, W.B., DARBY, T.D. et ALDINGER, E.E. (1961)
Acide base derangements and myocardial contractility.
Arch. of Surg., 82, 56.
- TRAUTWEIN, W. et WITT, P.N. (1952)
Der Einfluss des Strophantins auf das Ruhe und Aktions potential der geschädigten ~~Hertzmuskel~~ ~~faser~~.
Arch. exp. Path. Pharmac., 216, 197.
- TRAUTWEIN, W. (1963)
Generation and conduction of impulses in the heart as affected by drugs.
Pharmacol. Rev., 15, 277.
- TUTTLE, R. et FARAH, A. (1962)
The effect of ouabain on the frequency-force relation and on post-stimulation potentiation in isolated atrial and ventricular muscle.
J. Pharmacol. & Exper. Therap., 135, 142.
- TUTTLE, R.D., WITT, P.N. et FARAH, A. (1961)
The influence of ouabain on intracellular sodium and potassium concentration in the Rabbit myocardium.
J. Pharmacol. & Exper. Therap., 133, 281.
- TUTTLE, R.S., WITT, P.N. et FARAH, A.
Therapeutic and toxic effects of ouabain on K⁺ fluxes in Rabbit atria.
J. Pharmacol. & Exper. Therap., 137, 24.

- USSING, H.H. (1949 a)
Transport of ions across cellular membranes.
Physiol. Rev., 29, 127.
- USSING, H.H. (1949 b)
The distinction by means of tracers between active transport and diffusion.
Acta Physiol. Scand., 19, 43.
- USSING, H.H. (1951)
Unterscheidung zwischen aktivem Transport and Diffusion mit Hilfe von radioaktiven Isotopen.
Z. Elektrochem., 55, 470.
- VASSALE, M., KARIS, J. et HOFFMAN, B.F. (1962)
Toxic effects of ouabain on Purkinje fibres and ventricular muscle fibres.
Am. J. Pharmacol., 203, 433.
- VAUGHAN WILLIAMS, E.M. (1955)
The individual effects of CO₂, bicarbonate and pH on the electrical and mechanical activity of isolated Rabbit auricles.
J. Physiol., Lond., 129, 90.
- WALLER, A.D. et SOWTON, S.C.M. (1896)
Action of carbon dioxide on voluntary and on cardiac muscle.
J. Physiol., Lond., 20, 16.
- WALLON, G. (1960)
Relation entre l'activité électrique et l'activité mécanique cardiaque. Action de divers agents physiques ioniques et pharmacologiques.
Thèse Sciences, Poitiers.
- WALSER, M., SELDIN, D.W. et GROLLMAN, A. (1954)
Radiosulphate space of muscle.
Amer. J. Physiol., 176, 322.
- WARE, F., BENNETT, A.L. et INTYRE, Mc. (1955)
Fed. Proc., 14, 158.
- WEBER, A. et HERZ, R. (1961)
Requirement for calcium in the synaeresis of myofibrils.
Biochem. Biophys. Res. Commun, 6, 364.

- WEBER, A. et WINICUR, S. (1961)
The role of calcium in the superprecipitation of actomyosin.
J. Biol. Chem., 236, 3198.
- WEESE, H. (1936)
Digitalis.
Leipzig.
- WEIDMANN, S. (1955)
Effect of calcium ions and local anaesthetics on electrical properties of Purkinje fibres.
J. Physiol., Lond., 129, 568.
- WEIDMANN, S (1956 a)
Elektrophysiologie der Herzmuskelfaser.
Medizinischer Verlag Hans Huber. Bern et Stuttgart.
- WEIDMANN, S. (1956 b)
Shortening of the cardiac action potential due to a brief injection of KCl following the onset of activity.
J. Physiol., Lond., 132, 157.
- WEIDMANN, S. (1956)
Elektrophysiologie der Herzmuskelfaser.
Bern.
- WEIDMANN, S. (1957)
Transport of ions across cardiac membranes ; in Q.R. MURPHY, Metabolic aspects of transport across cells membranes.
Madison, Wisconsin Press, U.S.A., 115.
- WEIDMANN, S. (1959)
Effect of increasing the calcium concentration during a single heart beat.
Experientia, Basel, 15, 128.
- WHITEHORN, W.V. et BEAN, J.W. (1952)
Cardiac changes induced by O₂ at high pressures, CO₂ and low O₂, as manifest by the electrocardiogram.
Amer. J. Physiol., 168, 528.
- WILBRANDT, W. (1958)
WIENER Klin. Wschr., 108, 809.

- WILBRANDT, W. et CAVIEZEL, R. (1954)
 Die Beeinflussung des Austritts von Calcium aus dem
 Herzmuskel durch Herzglycosid.
 Helv. Physiol. Acta, 12, C40.
- WILBRANDT, W. Von. et KOLLER, H. (1948)
 Die Calciumwirkung am Froschherzen als Funktion des
 Ionenungleichgewichts zwischen-zellmembran und Umgebung.
 Helv. Physiol. Acta, 6, 208.
- WILDE, W.S. et O'BRIEN, J.M. (1953)
 The time relation between potassium (K^{42}) outflux, action
 potential and the contraction phase of heart muscle as
 revealed by the effluogram.
 Proc. XIXth int. Physiol. Congr., 889.
- WINEGRAD, S. (1961)
 The possible role of calcium in excitation-contraction
 coupling of heart muscle.
 Circulation, 24, 523.
- WINEGRAD, S. et SHANES, A.M. (1962)
 Calcium flux and contractility in Guinea-Pig atria.
 J. gen. Physiol., 45, 371.
- WINTERSTEIN, H. (1911)
 Die Regulierung der Atmung durch das Blut.
 Pflüg. Arch. ges. Physiol., 138, 167.
- WITT, P.N. (1957)
 The effect of strophanthin and calcium on potassium
 loss from Frog sartorius muscle.
 J. Pharmacol. et Exper. Therap., 119, 195.
- WOODBURY, J.W. et BRADY, A.J. (1956)
 Intracellular recording from moving tissues with a
 flexibly mounted ultramicroelectrode.
 Science, 123, 100.
- WOODBURY, L.A. et HECHT, H.H. (1952)
 Effects of cardiac glycosides upon the electrical acti-
 vity of single ventricular fibres of the Frog heart
 and their relation to the digitalis effect of the
 electrocardiogram.
 Circulation, 6, 172.

WOODBURY, L.A., HECHT, H.H. et CHRISTOPHERSON, A.R. (1951)
Membrane resting and action potentials of single cardiac
muscle fibres of the Frog ventricle.
Amer. J. Physiol., 164, 307.

WOODBURY, L.A., WOODBURY, J.W. et HECHT, H.H. (1950)
Membrane resting and action potentials from single car-
diac muscle fibres.
Circulation, 1, 264.

ZWAARDEMAKER et ZOEHNISEN, (1924)
Cit   par HERMANN, H. (1932)

ZWEIFACH, P. .D. (1961)
Functional behavior of the microcirculation.
Thomas, P. 73, 75.

- T A B L E D E S M A T I E R E S -

INTRODUCTION

1

C H A P I T R E I

ETUDE DES MOUVEMENTS DE POTASSIUM ET DE SODIUM AU COURS DU CYCLE CARDIAQUE CHEZ LE RAT ET LE COBAYE

HISTORIQUE	4
TECHNIQUES	10
I- Mouvements d'ions au cours du cycle cardiaque.	10
II- Etude de la vitesse d'échange du potassium dans le myocarde.	28
RESULTATS	34
I- Etude des mouvements cycliques d'ions K^+ et Na^+ sur les préparations ventriculaires de rat et de cobaye.	34
II- Etude de la vitesse d'échange du ^{42}K dans le myocarde ventriculaire de rat et de cobaye.	48
DISCUSSION	53

C H A P I T R E II

INFLUENCE DU pH EXTRACELLULAIRE SUR LES COEURS DE RAT ET DE COBAYE. ACTION COMPAREE SUR :

- LA CONTRACTION, LE DEBIT ET LA FREQUENCE CARDIAQUE
- L'ACTIVITE ELECTRIQUE UNICELLULAIRE
- LES MOUVEMENTS DES IONS K^+ ET Ca^{++}

HISTORIQUE	63
I- Action du pH extracellulaire sur l'activité mécanique cardiaque.	63
II- Action sur l'activité électrique	68
III- Action sur les mouvements de potassium et de calcium.	69
IV - Influence des ions potassium sur l'activité cardiaque.	72

V- Influence des ions calcium sur l'activité cardiaque.	78
TECHNIQUES	84
I- Etude de la contraction, du débit et de la fréquence du coeur de rat et de cobaye.	84
II- Etude de l'activité électrique	89
III- Etude des mouvements d'ions.	91
IV- Etude des espaces extracellulaires.	94
RESULTATS	99
I- Comportement des coeurs de rat et de cobaye perfusés par le liquide THAM-HCl.	99
II- Influence des milieux acides sur les coeurs de rat et de cobaye.	104
III- Influence des milieux alcalins sur les coeurs de rat et de cobaye.	130
DISCUSSION	158

C H A P I T R E I I I

INFLUENCE DE L'OUABAIN SUR LES COEURS DE RAT ET DE COBAYE.

ACTION COMPAREE SUR :

- LA CONTRACTION ET LE DEBIT CARDIAQUE
- L'ACTIVITE ELECTRIQUE UNICELLULAIRE
- LES MOUVEMENTS DES IONS K^+ ET Ca^{++}

HISTORIQUE	182
I- Action des digitaliques sur l'activité mécanique cardiaque.	182
II- Action sur l'activité électrique.	183
III- Action sur les mouvements des ions	185
RESULTATS	191
Influence de l'ouabaine sur les coeurs de rat et de cobaye.	191
DISCUSSION	211
DISCUSSION GENERALE	221
RESUME	231
BIBLIOGRAPHIE	I à XXX

